

Untersuchungen über die Wirkung
von Nebennierenrindenhormonen
und Strophanthin am
künstlich gereizten Herzkammerpräparat

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität
zu Freiburg im Breisgau

vorgelegt von
HANS CORDES

aus Soest/Westfalen

1963

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg i. Br.
Direktor: Professor Dr. Dr. h. c. L. Heilmeyer

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNG VON NEBENNIERENRINDEN-
HORMONEN UND STROPHANTHIN AM KÜNSTLICH GEREIZTEN HERZ-
KAMMERPRÄPARAT.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
einer

Hohen Medizinischen Fakultät
der

Albert - Ludwigs - Universität
zu Freiburg im Breisgau

vorgelegt von
Hans C o r d e s
aus Soest/Westfalen

1963



Dekan: Professor Dr. H. Wimhöfer
Referent: Dozent Dr. G. Hoffmann

I. EINLEITUNG	4
II. METHODIK	11
1) Versuchsanordnung	
2) Versuchsverlauf	
3) Versuchsmaterial	
III. ERGEBNISSE	15
1) Verhalten des Herzvolumens und des Schlagvolumens unter Durchströmung mit Ringerlösung	
a) Veränderungen in Beziehung zur Versuchszeit und zur Druckbelastung	
b) Bedeutung der Schlagfrequenz für die Grösse des Herz- und Schlagvolumens	
2) C O R T I S O N - Wirkung auf Herz- und Schlagvolumen	
a) Vergleich mit der vorangegangenen Messung desselben Versuchs unter Durchströmung mit Ringerlösung	
b) Zeitlicher Vergleich mit den Kontrollversuchen unter Durchströmung mit Ringerlösung	
c) Reversibilität der Wirkungen	
d) Bedeutung der Schlagfrequenz für die Cortisonwirkung	
e) Wirkung des Lösungsmittels POLYÄTHYLEN-GLYKOLL	
f) Zusammenfassung	
3) D O C - Wirkung auf Herz- und Schlagvolumen	28
a) Vergleich mit der vorangegangenen Messung desselben Versuchs unter Durchströmung mit Ringerlösung	
b) Vergleich mit den Kontrollversuchen unter Durchströmung mit Ringerlösung	
c) Reversibilität der Wirkungen	
d) Zusammenfassung	
4) S T R O P H A N T H I N - Wirkung auf Herz- und Schlagvolumen	32
a) Vergleich mit der vorangegangenen Messung desselben Versuchs unter Durchströmung mit Ringerlösung	
b) Vergleich mit den Kontrollversuchen unter Durchströmung mit Ringerlösung	
c) Reversibilität der Wirkungen	
d) Bedeutung der Schlagfrequenz für die Strophanthinwirkung	
e) Zusammenfassung	

5) C O R T I S O N und S T R O P H A N T H I N in Kombination	37
IV. DISKUSSION	40
V. ZUSAMMENFASSUNG	44
VI. LITERATURVERZEICHNIS	45
VII. ANHANG	48

EINLEITUNG

Seit Thomas ADDISON kennen wir das Bild der Nebennierenrindeninsuffizienz. Bei der Anwendung, die die Nebennierenrindenhormone in der modernen Therapie finden, ist über die Frage nach der Ausfallsfunktion hinaus auch die pharmakologische Wirkung dieser Hormone bedeutungsvoll geworden.

Die bisher aus der Nebennierenrinde (NNR) isolierten wirksamen Steroide teilte SELYE nach ihrer Wirkung auf den Elektrolythaushalt und den Kohlehydratstoffwechsel ein in Mineralocorticosteroide und Glukocorticosteroide; allerdings sind diese Wirkungsunterschiede nach den Erfahrungen aus neuerer Zeit vornehmlich gradueller Natur (WIRZ). Eine sehr starke Wirkung auf den Elektrolythaushalt hat das zuerst isolierte Desoxycorticosteron (DOC), wobei die physiologische Wirkung des DOC im lebenden Organismus umstritten ist; nach LASZT ist diese Verbindung nur ein Zwischenprodukt im intermediären Stoffwechsel der Corticosteroide, die höchstens im pathophysiologischen Stoffwechsel Bedeutung gewinnt. Die physiologische Wirkung wird jetzt dem aus der sogenannten amorphen Fraktion des NNR-Extraktes isolierten stark elektrolytwirksamen (STAUDINGER) Aldosteron oder Elektro cortin zugeschrieben (KENDALL; GROSS und MEIER 1951; GRUNDY u. Mitarb.). Zum Typ der Glukocorticoide gehört vor allem das Cortison und Hydrocortison.

Die wesentliche Wirkung der Mineralocorticosteroide besteht in einer Natriumretention bei gleichzeitiger Kaliumverarmung des Körpers (FORSHAM, THORN u. Mitarb.; PERERA u. Mitarb.).

Seit der Forschung über den Kalium- und Natriumaus-tausch als Energieprinzip in Muskel und Nerv und den Vorstellungen von BERNSTEIN und in neuerer Zeit von FLECKENSTEIN über die bioelektrischen Potentiale der

Zellmembranen ist es bedeutungsvoll, dass die Mineralocorticoide durch ihren Einfluss auf das Elektrolytmilieu auch die Erregbarkeit und Kontraktilität der Muskulatur beeinflussen. So ist das Versagen der Muskulatur bei NNR-Insuffizienz nach TAUGNER, R., TAUGNER, L., LOHMÜLLER u. FLECKENSTEIN auf die Erhöhung des Serumkaliumspiegels zurückzuführen.

Auch die Glukocorticosteroide haben bei der NNR-Insuffizienz in geringem Masse eine Wirkung auf den Elektrolythaushalt, ihre Hauptwirksamkeit liegt jedoch in der Regulation des Kohlehydrat-, Eiweiss- und Fettstoffwechsels, die beim Morbus Addison ebenfalls schwer gestört sind (CLARK u. Mitarb.; GAUNT und Mitarb.) und durch Cortison wieder normalisiert werden können. Die Glukocorticosteroide haben vor allem eine katabolische Wirkung. Sie fördern die Glykoneogenese und haben durch gleichzeitige Senkung der Nierenschwelle für Zucker auch eine leichte diabetogene Wirkung (HOLTEN u. Mitarb.).

Aus der Wirksamkeit der NNR-Hormone im gesamten Stoffwechselgeschehen des Organismus versteht sich auch ihre Notwendigkeit für die Leistungsfähigkeit der Herz- und Kreislauffunktion, die beim Morbus Addison oder nach Adrenalektomie in typischer Weise reduziert ist. THORN u. Mitarb. (1953) fanden z. B. keinen Fall von unkomplizierter, unbehandelter NNR-Insuffizienz, bei dem die Herzgrösse die errechnete Norm für Grösse und Gewicht überschritten hätte. Auch McGAVOK fand bei Addisonkranken fast immer kleine Herzen. LANGSDORF beschrieb schon 1933, dass das Herzgewicht adrenalektomierter Tiere um durchschnittlich 11% vermindert sei. Auf der anderen Seite ist bekannt, dass beim Morbus CUSHING als eine Folge der Hypersekretion der NNR sehr häufig eine Herzvergrösserung zu beobachten ist. Nach HARROP u. Mitarb. setzt eine funktionelle Störung der Herz-Kreislauffunktion schon unmittelbar nach der Adrenalektomie ein und

beginnt mit einer Verminderung der Auswurfleistung der Herzen, einer Senkung des Gefäßtonus und einer Steigerung der Kapillarpermeabilität. In der Folge atrophiert das Herz und die Voraussetzungen für eine normale Kreislauffunktion gehen verloren. Wesentlich ist dabei, dass die cardiovasculären Symptome bei Morbus Addison durch NNR-Steroide besser zu beherrschen sind als durch Digitalisglykoside und periphere Kreislaufmittel, und dass diese bei schweren Verlaufsformen sogar völlig wirkungslos sind (WEISSBECKER; MEIER u. Mitarb.). Hierbei sind nicht allein die Mineralocorticosteroide mit ihrer Wirkung auf den NaCl-Gehalt des Körpers und den Blutdruck wirksam, sondern auch die Glukocorticosteroide, und durch Cortison können z.B. die pathologischen EKG-Veränderungen bei NNR-Unterfunktion weitaus wirksamer beeinflusst werden als durch DOC (SOMMERVILLE u. Mitarb.; THORN u. Mitarb. (1942)).

Auf eine spezielle Beziehung zwischen Herzmuskel und NNR-Funktion weisen auch die Befunde bei Herzpatienten hin. LIEBEGOTT fand bei Herzmuskelkranken, besonders mit Hypertonie, eine Überfunktion der NNR, und er berichtet ferner über Autopsiebefunde bei Herzpatienten, bei denen die NNR einen Schwund der chromophilen und anisotropen Lipoide aufweist. Nach THORN (1951) führt eine länger bestehende Herzdekompensation durch Überlastung schliesslich zur Erschöpfung der NNR-Funktion. Damit in Einklang stehen verschiedene klinische Befunde. So fand SCHARPFF u. Mitarb. eine erniedrigte Total-17-Ketosteroidausscheidung im Urin bei schwer dekompensierten Herzkranken mit Ödemen und Hypertonien. (Ähnliche Befunde beschreibt auch STAUDINGER). HOFFMANN (1957) weist darauf hin, dass bei sehr schwer dekompensierten Herzpatienten die Ketosteroidausscheidung erniedrigt ist, andererseits aber bei vielen Patienten mit massiven Ödemen auch normale und sogar erhöhte Werte gefunden wurden und schliesst daraus, dass es bei diesen Krankheitsbildern zuerst zu

einer Über- und dann zu einer Unterfunktion der NNR kommt.

Diese Beobachtungen führen schliesslich zu der Frage nach einer direkten spezifischen Herzwirksamkeit der NNR-Hormone, die schon 1928 von STERN und 1932 von ASHER und RAUSCHER angegangen wurde. Diese Autoren fanden eine positiv inotrope Wirkung der NNR-Extrakte am isolierten Froschherzen und wiesen damals schon auf die Bedeutung der NNR-Hormone für die Arbeitsleistung des Herzens hin. GROSS (1946, 1947) prüfte DOC ebenfalls am isolierten Froschherzen und beobachtete eine dosisabhängige negativ inotrope Wirkung, nur bei den eben wirksamen Grenzdosen fand er vereinzelt Vergrösserungen der Herzkontraktionen. Von VERZAR (1939, 1940) und einigen anderen Autoren wird eine direkte Wirkung der NNR-Hormone auf das normale Herz allerdings geleugnet. EMELE und BONNYCASTLE (1954) fanden dagegen eine ausgeprägte positiv inotrope Wirkung von Cortison als von DOC. HOFFMANN (1954) kam am isolierten Frosch- und Meerschweinchenherzen zu gleichen Ergebnissen und konnte nachweisen, dass diese Wirkung mit steigenden Dosen zunächst zunahm, um dann in eine negativ inotrope Wirkung überzugehen. HEILMEYER weist darauf hin, dass in der Klinik nicht selten eine Verstärkung der Ikterusbradykardie bei Cortisontherapie der Hepatitis zu beobachten ist und meint, dass dieses auf eine Verbesserung des Schlagvolumens schliessen liesse.

Da auch RAAB und SARRE (1944) schon auf die klinischen Veränderungen der Herzgrösse unter NNR-Hormontherapie hingewiesen hatten, und nachdem HOFFMANN und EMMRICH durch kreislaufanalytische Untersuchungen eine unterschiedliche Herz- und Kreislaufphysiologische Wirkung von Cortison und DOC feststellen konnten, wird doch die Frage, die wir unseren Untersuchungen zugrunde legen wollen dringlicher: Wieweit liegt eine direkte Wirkung der NNR-Hormone auf den Herzmuskel vor, worin besteht sie, mit welchen Dosen kann eine Wirkung er-

reicht werden und inwieweit unterscheiden sich hierbei Cortison und DOC?

Bei diesen Versuchen ist es naheliegend, Vergleiche mit den bekannten Digitaliswirkungen am Herzen anzustellen.

Für eine Beziehung zwischen der Herzwirkung von Strophanthin und den NNR-Hormonen treten auch v. METZNER und GREEF ein, die bei Ratten unter Strophanthin eine Hypertrophie der NNR und bei längerer Anwendung auch des Herzens beobachteten, die wohl bei hypophysekтомierten Tieren, nicht aber bei adrenalektomierten Tieren zustande kam. Es mag kurz darauf hingewiesen werden, dass in der Literatur auch von cortinähnlichen Wirkungen des g-Strophanthin gesprochen wurde (VARGER, BAGELY, KESZTYÜS). WILBRANDT stellte einen Antagonismus zwischen Cortexon und Strophanthin in ihrer Wirkung auf das Froschhautpotential fest, das durch die Corticosteroide gesenkt, durch Strophanthin aber gesteigert wurde.

Da bei der Darstellung der Digitalis- und Strophanthinwirkung in der Literatur die einzelnen zu den Versuchsbedingungen gehörigen Faktoren nicht immer genügend auseinandergehalten worden sind, sei kurz auf den in diesem Zusammenhang interessierenden Fragenkomplex eingegangen; wir beschränken uns dabei auf die Strophanthinwirkung.

Zunächst ist dabei auf die unterschiedliche Empfindlichkeit der Herzen verschiedener Tierarten gegen die Höhe der angewandten Konzentrationen hinzuweisen (Titrationsversuche von HOFFMANN und LENDLE). Weiterhin erscheint es uns wesentlich zu unterscheiden, ob die Versuche am spontan schlagenden oder künstlich gereizten Herzen durchgeführt wurden. REICHEL (1938, 1939, 1950) fand zum Beispiel, dass Strophanthin am künstlich gereizten Froschherzen stets eine positiv inotrope Wirkung im Sinne einer Erhöhung der isotonischen und isometrischen

Maxima hat, während er am spontan schlagenden Herzen in "nicht ermüdetem Zustand" meist eine negativ inotrope Wirkung feststellte und erst am "ermüdeten" Herzen je nach Ermüdungsgrad eine positiv inotrope Wirkung fand.

MATTHES fand eine Verkleinerung des Minutenvolumens durch Strophanthin am gesunden Herzen. FREY (1948) stellte genauere Beziehungen der Herzwirkung mit der angewandten Konzentration her. Er arbeitete am stillstehenden Herzen durch künstliche Einzelreize. Dabei fand er schon bei einer Konzentration von 10^{-8} im ccm Ringerlösung eine Vergrößerung des Schlagvolumens (bis 135%), auch nach den Konzentrationen 10^{-7} und 10^{-6} sah er noch eine ausgesprochene Verbesserung, während er erst unter der Konzentration 10^{-5} eine starke Abnahme der Auswurfleistung beobachtete. FREY (1948) beobachtete auch das Verhalten des diastolischen Volumens unter den verschiedenen Strophanthinkonzentrationen und fand diese unter den Konzentrationen 10^{-8} und 10^{-7} unverändert, erst unter 10^{-6} trat eine Verkleinerung auf, die unter 10^{-5} dann in eine deutliche Kontraktur überging.

Nicht ganz im Einklang mit den Vorstellungen von REICHEL, dass die Tendenz zur positiv inotropen Strophanthinwirkung bei "ermüdeten Herzen" vorherrsche, eine negativ inotrope Wirkung aber auf nicht ermüdete Herzen ausgeübt werde, stehen die eben zitierten Versuche am künstlich gereizten Herzen, wo doch gerade in dieser Versuchsanordnung die Herzen am wenigsten ermüdet werden. Es muss also gefragt werden, wann ist das Herz "ermüdet"? Aus den Arbeiten von REICHEL (1952) über die Muskelelastizität ist zu entnehmen, dass diese beim arbeitenden Muskel eine andere ist, als beim ruhenden, also auch von den Kontraktionen abhängig ist. Untersuchungen von ZIPF haben gezeigt, dass Strophanthin von arbeitenden Muskeln auch stärker aufgenommen wird als von

ruhenden, es muss also die Kontraktionsfolge doch ein sehr wesentlicher Faktor sein, der auch in vivo die Strophanthinwirkung mitbestimmt. WILBRANDT stellte fest, dass die Schlagvolumenleistung des elektrisch gereizten Ventrikels signifikant von der Zahl der Herzkontraktionen abhängt, und dass die Strophanthinwirksamkeit mit der Kontraktionsfrequenz zunahm.

Um diese Frage näher zu klären, prüften wir Strophanthin, wie nachher in der Methodik näher ausgeführt, an Herzen, die während des ganzen Versuchs mit konstanter Schlagfrequenz künstlich gereizt wurden und wendeten dabei verschiedene Reizfrequenzen an.

Im wesentlichen kam es uns bei unseren Untersuchungen jedoch darauf an zu klären, wieweit eine direkte Wirkung der NNR-Hormone auf den Herzmuskel mit einer Strophanthinwirkung zu vergleichen ist, wieweit die Strophanthinwirkung von der Herzarbeit abhängig ist und ob eine gegenseitige Beeinflussung von NNR-Hormon und Strophanthin in ihrer Herzwirksamkeit vorliegt.

METHODIK

Versuchsanordnung

Wir benutzten für unsere Untersuchungen am isolierten Froschherzen das Herzkammerpräparat mit der durch die zweite STANNIUS'sche Ligatur vom Vorhof getrennten Kammer. Das Präparat wurde an einer doppelläufigen Kanüle hergestellt, so dass ein zuführender und ein abführender Schenkel für einen schnellen Flüssigkeitsaustausch in der Kammer sorgte. Während der Durchströmung in "Grundstellung" lag auf dem zuführenden Schenkel ein bei allen Versuchen konstanter Druck von 4 cm H_2O , während der Flüssigkeitsspiegel des in der Vertikalen verschiebbaren kleinen Überlaufgefäßes, in das der abführende Schenkel mündete, 2 cm unter der Herzhöhe lag.

Als Vorratsgefäße dienten 2 MARIOTTE'sche Flaschen mit gleich hohem Flüssigkeitsspiegel, die über einen Dreiwegehahn abwechselnd die Flüssigkeitszufuhr übernehmen konnten. Ein unmittelbar vor dem Herzen eingeschaltetes Abzugs-T-Stück ermöglichte einen raschen Flüssigkeitsaustausch im Zuführsystem nach Umschaltung auf eine andere Lösung. Bevor sie dem Herzen zufließen wurden die Versuchslösungen von O_2 durchperlt.

Die Messung der Volumenverschiebungen der Herzen geschah onkometrisch durch Übertragung der Volumenschwankungen auf eine in Herzhöhe waagrecht liegende geeichte Messkapillare.

In unserer Versuchsanordnung legten wir besonderen Wert auf eine vom Sinus unabhängige gleichmässige Schlagfrequenz der Herzen, die während der ganzen Versuchsdauer eingehalten werden konnte. Die erstrebte konstante Schlagfrequenz erreichten wir durch eine künstliche elektrische Reizung der Kammer mittels Platinelektroden, die in die Onkometerglocke eingeführt wurden. Den Reiz lieferten einphasige Rechteckstromstösse mit einer Impuls-

breite von 0,015 sec.; die durchschnittlich erforderliche Stromstärke lag bei 0,13 bis 0,15 mAmp. Die elektrische Reizung des Präparates wurde während des ganzen Versuchs nicht unterbrochen.

Versuchsverlauf

Da es für die statistische Auswertung unserer Versuche notwendig war, Vergleichswerte unter konstanten Bedingungen auch hinsichtlich des Zeitfaktors zu bekommen, hielten wir bei allen Versuchen folgenden Rhythmus ein: Jedem Messvorgang ging eine 15 min. dauernde Durchströmung der Herzen mit der zu testenden Substanz, bzw. mit Ringerlösung, in der beschriebenen Grundstellung voraus. Zur Messung, die durchschnittlich 7 min. dauerte, wurde unmittelbar vor dem Herzen die Zuleitung unterbrochen. Während der Spiegel des ableitenden Überlaufgefässes 2,5 cm unter der Herzhöhe lag, warteten wir dann eine Minute lang, bis trotz fortdauernder elektrischer Reizung kein Schlagvolumen mehr gefördert wurde. Nach Feststellung dieses "Volumennullwertes" wurde das Herz durch stufenweises Heben des kleinen Überlaufgefässes steigenden Druckbelastungen bis 36 cm H₂O ausgesetzt, während gleichzeitig die entsprechenden Veränderungen des diastolischen Herzvolumens und des Schlagvolumens abgelesen werden konnten. Nach einer Kontrolle des Nullwertes gaben wir die Herzzufuhr frei und nahmen die Durchströmung in der beschriebenen Grundstellung wieder auf.

Zur Feststellung der Ausgangswerte liessen wir jeden Versuch mit einer Ringerdurchströmungsperiode beginnen. Es folgte dann die Testung der zu untersuchenden Substanz, die in Ringer gelöst zuerst in der niedrigsten Konzentration angewandt wurde. Zur Erfassung der Reversibilität der Wirkung liessen wir auf jede Messung unter einer Testsubstanz eine Ringerdurchströmungsperiode mit anschliessender Messung folgen. Im Versuchsverlauf testeten wir also die Substanzen in steigenden Konzentra-

tionen, schalteten aber vor jeder Konzentrationserhöhung eine Ringerperiode ein. Im gleichen zeitlichen Rhythmus liefen auch die Kontrollversuche bei ausschliesslicher Ringerdurchströmung.

Zu den Versuchen, die zur Feststellung der Frequenzabhängigkeit der beobachteten Veränderungen dienten, ist zu beachten, dass bei allen Versuchen mit Strophanthin an jedem Herzen nur eine Frequenz zur Anwendung kam, und der Versuch nach einmaligem Durchlaufen der Konzentrationsskala beendet wurde, während im Cortison- und DOC-Versuch bei einem Herzen die steigenden Konzentrationen zuerst bei der langsamen Frequenz und im Anschluss daran auch noch bei einer schnelleren Schlagfrequenz angewandt wurden; allerdings wurden die Höchstkonzentrationen, um eine Schädigung der Herzen zu vermeiden, erst am Schluss des Versuchs gegeben.

Einige Versuche wurden durch im Versuchsverlauf auftretende Spontanrhythmen oder andere technische Schwierigkeiten gestört und konnten deshalb nicht ausgewertet werden.

Versuchsmaterial

Als Versuchstiere dienten uns Wasserfrösche. Wir führten unsere Versuche an 120 Fröschen durch, die uns in 4 Sendungen im Laufe eines Jahres zur Verfügung standen. Mit den Fröschen der ersten Gruppe wurde im September und Oktober gearbeitet. Von November bis März standen Winterfrösche zur Verfügung. Mitte Mai traf eine Sendung junger Frühjahrsfrösche ein, und im folgenden August und September wurde wieder an Sommerfröschen gearbeitet.

Da die Empfindlichkeit der Herzen dieser Tiere jahreszeitlichen Schwankungen unterworfen sein kann, legten wir Wert darauf, nach Möglichkeit nur Tiere derselben jahreszeitlichen Gruppe zur statistischen Auswertung zu bringen, auch wenn dadurch die Gruppen gleicher Versuche am gleichen Tiermaterial relativ klein gehalten

werden mussten.

Obwohl wir auch mit einigen Winterfröschen gearbeitet haben, sind in den folgenden Tabellen fast ausschliesslich Sommerfrösche zur statistischen Auswertung gekommen. Zu jeder Tabelle ist in der Legende die Art und Zahl des Versuchsmaterials angegeben. In einem Falle (Tabelle 9) sind die Versuchsergebnisse unter gleicher Bedingung an einer Sommer- und einer Winterfroschgruppe zum Vergleich gegenüber gestellt.

Als Versuchssubstanzen stand uns Cortisonacetat, gelöst in Polyaethylenglykoll "Cortisoninhalationslösung Ciba" zur Verfügung. Einige Kontrollversuche liefen mit Cortison in "Kristallsuspension Ciba". Bei den DOC-Versuchen wurde mit wasserlöslichem "Percortenglykosid Ciba" gearbeitet.

Die Strophanthinversuche wurden mit "Kombetin Boehringer" durchgeführt.

Die statistische Auswertung wurde nach den Formeln von FISCHER und STUDENT durchgeführt. Bei den als signifikant bezeichneten Unterschieden liegt die p-Wahrscheinlichkeit der Normalverteilung unter 5%. In den Tabellen sind diese Werte mit einem "+" gekennzeichnet.

ERGEBNISSE

1. Verhalten des Herzvolumens und des Schlagvolumens unter Durchströmung mit R I N G E R - Lösung.

a) Veränderungen in Beziehung zur Versuchszeit und zur Druckbelastung

Zur Beurteilung der zu erwartenden Veränderungen der Herzaktion durch die Versuchssubstanzen brauchten wir Basiswerte, die das Verhalten des Herzens in der Versuchszeit bei Durchströmung mit Ringerlösung zeigten. Wir führten deshalb 24 Kontrollversuche nur mit Ringerlösung an Fröschen aller 4 uns zur Verfügung stehenden Gruppen durch und betrachteten nun zunächst das Herzvolumen bei dem von uns angewandten Versuchsrhythmus.

Die im Diagramm I dargestellte Kurve des diastolischen Herzvolumens, das bei einer Reizfrequenz von 28 Schlägen pro Minute aufgenommen wurde, nimmt den bekannten Verlauf mit dem zuerst flachen, dann immer steiler werdenden Anstieg bei steigender Druckbelastung von 0 bis 36 cm H₂O. In seiner Auswurfleistung begegnet das Herz dem Druckanstieg zunächst mit einer Vergrößerung, um dann nach einem Maximum bei 10,5 cm H₂O eine zunehmende Schlagvolumenverschlechterung erkennen zu lassen.

Wichtig war auch für uns, das Verhalten des diastolischen Herzvolumens im Laufe des Versuchs zu beobachten. Wie aus der Tabelle 1 ersichtlich ist, fällt eine leichte, von den niederen zu den höheren Drucken kleiner werdende Zunahme des diastolischen Herzvolumens auf, die aber bei der 2. Messung nach 45 Versuchsminuten noch nicht signifikant gegenüber dem 22 Minuten vorher gemessenen Ausgangswert war. Erst nach 1 Stunde 30 Minuten Versuchszeit hat das diastolische Herzvolumen gegenüber dem Ausgangswert signifikant zugenommen. Für die später durchzuführende Beurteilung der akuten Wirkung von Testsubstanzen auf das diastolische Herzvolumen war

Diagramm I

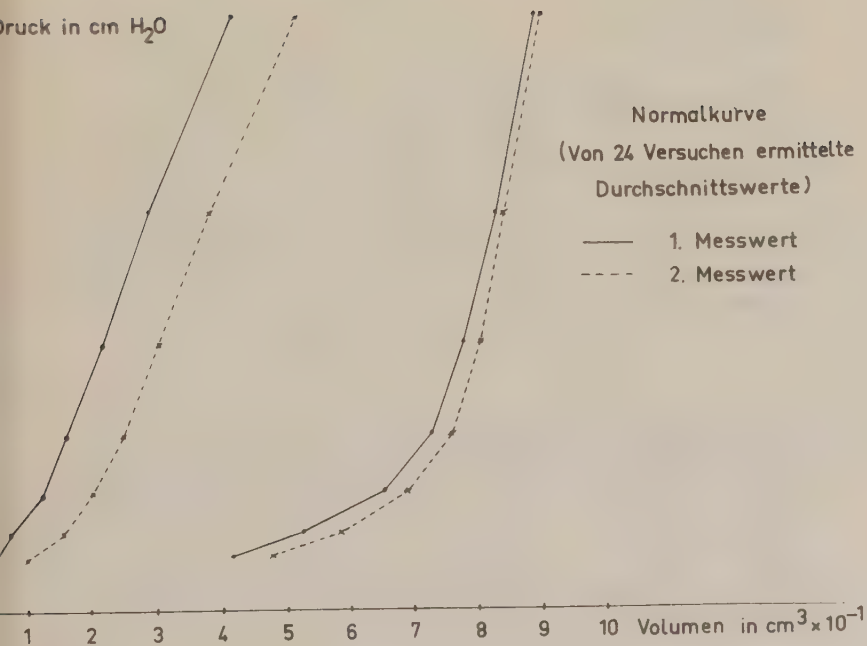


Tabelle I

Volumenänderungen unter Durchströmung mit Ringerlösung im Laufe der Versuchszeit. Angegeben sind die prozentualen Veränderungen bezogen auf die jeweils erste Messung des Versuchs. Reizfrequenz: 28/min.

DIASTOLISCHES HERZVOLUMEN

Versuchszeit und Messungszahl	7	Drucke in cm H ₂ O			
		10,5	16	24	36
M ₂ 45'	+ 4,8	+ 1,2	+ 0,9	+ 0,5	- 0,1
M ₄ 1 h 30'	+ 9,6	+ 4,2	+ 3,1	+ 2,6	+ 1,6
M ₆ 2 h 15'	+ 11,5	+ 5,9	+ 5,0	+ 4,2	+ 3,1
M ₈ 3 h	+ 10,7	+ 6,8	+ 6,1	+ 5,6	+ 4,4
M ₁₀ 3 h 45'	+ 11,8	+ 8,2	+ 7,6	+ 6,7	+ 5,8
		SCHLAGVOLUMEN			
M ₂ 45'	- 10,3	-16,5 ⁺	-18,9 ⁺	-19,2	-25,7 ⁺
M ₄ 1 h 30'	- 16,5	-23,8	-28,2 ⁺	-33,2	-41,0 ⁺
M ₆ 2 h 15'	- 14,3	-22,7	-28,7	-33,4	-44,1
M ₈ 3 h	- 11,8	-18,7	-23,8	-30,0	-39,1
M ₁₀ 3 h 45'	- 11,2	-17,5	-24,0	-31,3	-40,1

Legende: M = Messung im Kontrollversuch; Durchschnittswerte aus 7 Versuchen an Sommerfröschen

die Feststellung wichtig, dass sich zu keiner Zeit des Versuchs von einer auf die andere Messung, also in 22 Minuten, eine signifikante Änderung des diastolischen Herzvolumens nachweisen liess.

An dieser Stelle ist vielleicht noch zu erwähnen, dass die mittleren Fehler des Mittelwertes, in Parallelität zu den mit steigender Druckbelastung kleiner werdenden Zunahme des diastolischen Herzvolumens, von den niederen zu den höheren Drucken abnahm und bei 16 cm H₂O schon kleiner als 1% war, wie die entsprechende Zusammenstellung im Anhang zeigt.

Bei der Beobachtung des Schlagvolumens im Versuchsverlauf sahen wir eine deutliche Abnahme schon von der ersten zur zweiten Messung, deren Signifikanz gegenüber 0 sich bei allen Werten der Tabelle nachweisen liess. Im einzelnen betrug die Verkleinerung des Schlagvolumens in diesen 22 Minuten 10,3% bis 25,7% des Ausgangswertes und war im Gegensatz zur Veränderung des diastolischen Volumens bei den höchsten Drucken am grössten. Die Auswurfleistung fiel bis zur 4. Messung nach 1 Stunde 30 Minuten Versuchszeit noch weiter ab und blieb dann während des ganzen weiteren Versuchsverlaufs verhältnismässig stabil.

b) Bedeutung der Schlagfrequenz für die Grösse des Herz- und Schlagvolumens.

Bei den eben geschilderten Versuchen wurde die Reizfrequenz konstant gehalten. Wie sich die Herzen bei einer Änderung der Schlagfolge verhalten, beobachteten wir an einer Versuchsgruppe, bei der zunächst über 10 Messperioden hin mit der gewohnten Frequenz von 28/min gereizt wurde. Daran schlossen sich 11 Messperioden bei der Frequenz 50/min. an. Zum Abschluss des Versuchs führten wir die letzte Messung nach etwa 8 Versuchsstunden wieder bei der Ausgangsfrequenz 28/min durch. Den Verlauf des bei den verschiedenen Reizfrequenzen resultierenden diastolischen Volumens können wir in Tabelle 2 vergleichen. Durch eine geringere diastolische Füllung bei den niederen Drucken nimmt die Kurve bei der schnelleren Frequenz zunächst eine flacheren Verlauf. Bei etwa 10,5 cm H₂O wird die Kurve der Grundfrequenz erreicht, und von da ab ist der Verlauf beider Kurven im wesentlichen identisch. (Diagramm II)

Die Werte der Messung nach 8 Stunden und nach Rückschaltung auf die langsamere Ausgangsfrequenz zeigten die in dieser Versuchszeit zu erwartende Ausweitung des diastolischen Volumens im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Bei der Betrachtung des Schlagvolumens fiel in Tabelle 2 die starke Verkleinerung bei der schnelleren Schlagfolge auf. Der typische Verlauf der Kurve in Druckabhängigkeit mit einem Maximum bei den mittleren Drucken hatte sich jedoch nicht geändert. Allerdings ist im Gegensatz zu der oben beschriebenen, vom Zeitfaktor abhängigen Schlagvolumenverkleinerung, keine ausgeprägte Druckabhängigkeit erkennbar. Nach Rückschaltung auf die Ausgangsfrequenz verbesserte sich das Schlagvolumen wieder, blieb jedoch der Versuchszeit entsprechend unter den Ausgangswerten bei der ersten Messung.

Diagramm II

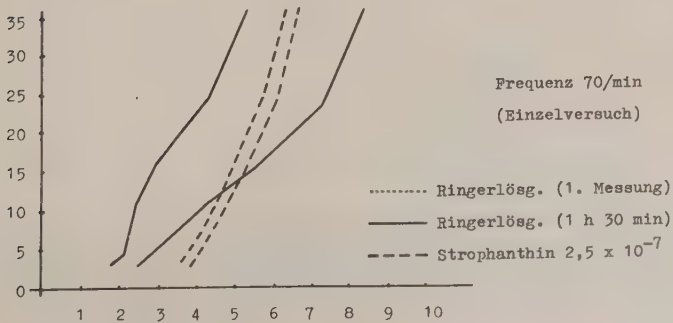
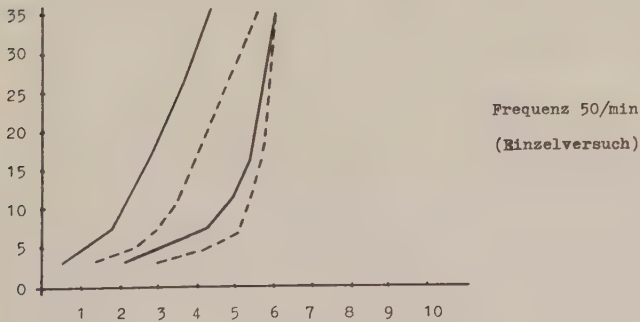
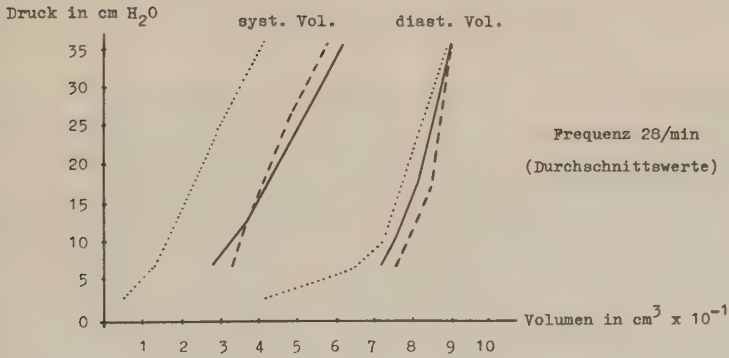


Tabelle 2

Volumenänderungen unter Durchströmung mit Ringerlösung im Laufe der Versuchszeit und bei verschiedenen Reizfrequenzen. Angegeben sind die prozentualen Veränderungen bezogen auf die jeweils erste Messung des Versuchs bei Reizfrequenz 28/min.

DIASTOLISCHES HERZVOLUMEN

Versuchszeit ¹⁾ und Reizfrequenz	Drucke in cm H ₂ O				
	7	10,5	16	24	36
M ₁ 22' F 28	bei allen Drucken 100				
M ₁₀ 3h 45' F 28	+ 11,8	+ 4,9	+ 4,3	+ 3,5	+ 2,6
M ₁₁ 4 h F 50	- 34,6	- 19,5	- 5,7	- 0,1	- 1,0
M ₁₂ 4h 22' F 50	- 29,0	- 13,4	- 1,9	+ 0,2	- 1,0
M ₂₂ 8 h F 28	+ 12,2	+ 7,8	+ 7,7	+ 7,0	+ 6,2
SCHLAGVOLUMEN					
M ₁ 22' F 28	bei allen Drucken 100				
M ₁₀ 3h 45' F 28	- 14,2	- 22,3	- 31,9	- 42,4	- 50,5
M ₁₁ 4 h F 50	- 50,1	- 48,9	- 50,6	- 55,7	- 58,4
M ₁₂ 4h 22' F 50	- 52,6	- 51,1	- 55,2	- 61,9	- 66,0
M ₂₂ 8 h F 28	- 21,2	- 27,9	- 38,1	- 50,2	- 61,0

Legende: M = Messung; Durchschnittswerte aus 3 Versuchen an Sommerfröschen

F 28 = Schlagfrequenz 28/min.

F 50 = Schlagfrequenz 50/min.

¹⁾ Im Versuchsverlauf wurden von der 1. bis 10. Messung mit der Frequenz 28/min. gereizt, von der 11. bis 21. mit der Frequenz 50/min.; während der 22. Messung wurde wieder mit der Anfangsfrequenz 28/min. gearbeitet.

Zusammenfassend ist also zu sagen, dass sich unter Durchströmung mit Ringerlösung das diastolische Herzvolumen nur sehr wenig im Laufe des Versuchs änderte, so dass sich erst nach etwa 1 Stunde 30 Minuten eine signifikante Vergrösserung gegenüber den Ausgangswerten feststellen liess. Das Schlagvolumen hingegen nahm am stärksten in der ersten Stunde des Versuchs ab und blieb dann nach den ersten 90 Versuchsminuten verhältnismässig unverändert.

Bei einer schnelleren Reizfrequenz und sonst unverändertem Versuchsrhythmus tritt eine Verminderung der diastolischen Füllung bei den niederen Drucken ein, während das Schlagvolumen bei allen Drucken gleichmässig verkleinert war.

2. C O R T I S O N - Wirkung auf Herz- und Schlagvolumen

Den Untersuchungsergebnissen liegen Versuche an 30 Fröschen zugrunde, die in 4 Gruppen durchgeführt und jeweils für sich statistisch ausgewertet wurden. Wir haben so 2 Sommerfroschgruppen, eine Winterfroschgruppe und eine 4. Gruppe, bei der Cortison in Kristallsuspension (Ciba) verwandt wurde.

a) Betrachten wir zuerst die Herzwirkung von Cortison, wie sie sich beim Vergleich mit der im Versuch vorausgegangenen Kontrollmessung unter Durchströmung mit Ringerlösung ausprägt. Es sei dabei zunächst das diastolische Herzvolumen behandelt. Unter den Cortisonkonzentrationen 10^{-6} bis 3×10^{-5} fanden wir (Tabelle 3) eine geringe Vergrößerung der Herzen, deren Signifikanz bei fast allen Werten mit Ausnahme der bei 7 cm H₂O gesichert werden konnte. Unter der Cortisonkonzentration 10^{-4} dagegen nahm das diastolische Herzvolumen deutlich wieder ab, was bei den niedrigen Drucken am ausgeprägtesten in Erscheinung trat. Auch diese Werte waren mit Ausnahme des bei 36 cm H₂O gemessenen signifikant. Es besteht also ausser der Konzentrationsabhängigkeit der Wirkung auch eine Druckabhängigkeit, wie nicht nur aus den Zahlen der Tabelle 3, sondern auch aus der Signifikanzverteilung deutlich wird. Im einzelnen fanden wir nämlich bei der kleinsten Druckbelastung 7 cm H₂O schon unter den Konzentrationen 3×10^{-6} bis 10^{-5} keine Signifikanz der im Zahlenbild erscheinenden Vergrößerung des diastolischen Volumens. Bei der nächst höheren Konzentration 3×10^{-5} hatten wir hier schon eine Verkleinerung und bei den Drucken 10,5 und 16 cm H₂O wieder eine fehlende Signifikanz der noch leichten durchschnittlichen Vergrößerung. Bei der relativ hohen Cortisonkonzentration 10^{-4} fanden wir dann eine Verkleinerung des Herzvolumens bei allen Drucken, die aber, wie schon erwähnt, die kleinen Drücke am intensivsten erfasste und bei 7 cm H₂O sogar 30 % betrug und signifikant war.

Tabelle 3

Volumenänderungen unter Cortisoneinwirkung. Angegeben sind die prozentualen Veränderungen bezogen auf die jeweils vorangegangene Messung unter Durchströmung mit Ringerlösung. Reizfrequenz: 28/min.

DIASTOLISCHES HERZVOLUMEN

Cortison- Konzentration	Drucke in cm H ₂ O				
	7	10,5	16	24	36
C 10 ⁻⁶	+ 4,9	+ 3,8	+ 3,3	+ 3,0	+ 2,7
C 3 x 10 ⁻⁶	+ 0,9	+ 1,6	+ 1,7	+ 1,5	+ 1,7
C 10 ⁻⁵	+ 0,8	+ 1,9	+ 1,9	+ 1,8	+ 2,2
C 3 x 10 ⁻⁵	- 1,4	+ 1,4	+ 2,0	+ 2,1	+ 2,6
C 10 ⁻⁴	- 30,0	- 19,0	- 9,3	- 5,2	- 4,6

SCHLAGVOLUMEN

C 10 ⁻⁶	- 4,5	- 7,1	- 11,0	- 14,7	- 20,6
C 3 x 10 ⁻⁶	+ 8,8	+ 8,5	+ 10,4	+ 10,9	+ 15,2
C 10 ⁻⁵	+ 15,1	+ 18,6	+ 23,1	+ 28,1	+ 36,1
C 3 x 10 ⁻⁵	+ 12,8	+ 19,3	+ 26,2	+ 33,4	+ 47,7
C 10 ⁻⁴	- 15,2	+ 0,4	+ 32,1	+ 43,2	+ 38,0

Legende: C = Cortisonversuch; Durchschnittswerte von
8 Versuchen an Sommerfröschen

Wir konnten so zeigen, dass Cortison eine sowohl konzentrations- als auch druckabhängige Wirkung auf das diastolische Herzvolumen hat. Dieses wird vergrößert durch kleine Cortisonkonzentrationen am stärksten bei mittleren und hohen Druckbelastungen; es wird verkleinert durch höhere Konzentrationen, bei kleinen Druckbelastungen beginnend, und diese am stärksten erfassend. Dieser Wirkungsumschlag zwischen kleinen und hohen Konzentrationen und zum anderen zwischen niederen und höheren Druckbelastungen erfolgt auf einer Diagonalen, die sich von links oben nach rechts unten durch die Tabelle 3 legen lässt.

Bei der Betrachtung des Schlagvolumenverhaltens schien unter der Cortisonkonzentration 10^{-6} eine Verschlechterung der Herzen eingetreten zu sein, die zwar nicht so stark wie im Kontrollversuch erschien, sich von diesem aber nicht signifikant unterschied. Unter der Konzentration 3×10^{-6} war dagegen bei allen Drucken eine Verbesserung des Schlagvolumens um durchschnittlich 10% festzustellen, während im Kontrollversuch, wie wir oben sahen, zur gleichen Zeit eine weitere Verschlechterung der Auswurfleistung erfolgte.

Mit der Erhöhung der Cortisonkonzentration auf 10^{-5} und dann 3×10^{-5} nahm die Verbesserung der Auswurfleistung noch weiter zu und liess durch ihr grösstes Ausmass bei den höheren Drucken - wo wir gleichzeitig auch die stärkste Zunahme des diastolischen Volumens hatten - eine Druckabhängigkeit erkennen, die sich mit steigender Cortisonkonzentration deutlicher ausprägte.

Unter der Konzentration 10^{-4} fanden wir dann eine gegenüber der vorausgegangenen Konzentration etwa gleichbleibende Herzverbesserung bei den höheren Druckbelastungen von 16 cm H₂O an, während sich bei den kleineren Drucken eine Schlagvolumenverschlechterung abzeichnete; Im Zusammenhang mit dem Verhalten des diastolischen Herzvolumens kann also von einer Kontrakturwirkung des Cortison in höheren Dosierungen gesprochen werden.

Die Cortisonwirkung auf das Schlagvolumen des Herzens war also auch sowohl konzentrations- wie druckabhängig und liess einen Wirkungsumschlag im Bereich der Konzentrationen 3×10^{-5} und 10^{-4} erkennen.

b) Um zu erfassen, inwieweit die Cortisonwirkungen in unserer Versuchsanordnung kumulierten, bezogen wir die Messwerte auch auf die erste Kontrollmessung eines jeden Versuchs.

Auch bei diesem Bezugsmodus wollen wir zuerst das Verhalten des diastolischen Herzvolumens ins Auge fassen (Tabelle 4).

Wir sahen wieder die schon beschriebene Vergrösserung des diastolischen Herzvolumens durch die Konzentrationen 10^{-6} bis 3×10^{-5} , die am stärksten die mittleren bis höheren Drucke betraf und bei diesen signifikant war. Darüber hinaus lässt sich jetzt eine Steigerung dieser Wirkung mit der Konzentrationserhöhung bis 3×10^{-5} nachweisen, wie aus der Vergrösserung der Differenz zu den Kontrollen ersichtlich wird. Diese Wirkungssteigerung, die beim Bezug der Veränderungen auf die vorangegangene Ringermessung nicht sichtbar wurde, ist auf eine nicht vollständige Reversibilität der diastolischen Herzvergrösserung zurückzuführen, auf die eine jetzt einwirkende höhere Konzentration eine zusätzliche Ausweitung aufsetzt. Bei der Erhöhung der Cortisonkonzentration auf 10^{-4} fanden wir wieder den Umschlag der Wirkung in eine Verkleinerung des diastolischen Herzvolumens, die bei den kleinen Drucken begann und dort am stärksten war. Wenn wir die Signifikanzverteilung der Tabelle 4 im Hinblick auf die Druckabhängigkeit der geschilderten Veränderungen genauer ins Auge fassen, so fällt auf, dass die beschriebene Vergrösserung des diastolischen Herzvolumens unter den Konzentrationen 10^{-6} bis 3×10^{-5} sich nur bei den Werten über 10,5 cm Wasserdruck signifikant von den Kontrollen unterschied. Bei 7 cm H_2O war schon unter der

Tabelle 4

Gegenüberstellung der Volumenveränderungen unter Cortison mit zeitlich entsprechenden Werten einer Kontrollgruppe (Durchströmung nur mit Ringerlösung). Angegeben sind die prozentualen Veränderungen bezogen auf die jeweils erste Messung des Versuchs. Reizfrequenz: 28/min.

DIASTOLISCHES HERZVOLUMEN

Versuchszeit und Konzentration	Drucke in cm H ₂ O				
	7	10,5	16	24	36
K 45'	+ 4,8	+ 1,2	+ 0,9	+ 0,5	- 0,1 ⁺
C 10 ⁻⁶	+ 4,9	+ 3,8	+ 3,3	+ 3,0	+ 2,7
K 1 h 30'	+ 9,6	+ 4,2	+ 3,1 ⁺	+ 2,6	+ 1,6 ⁺
C 3 x 10 ⁻⁶	+ 6,7	+ 6,5	+ 6,5	+ 5,7	+ 4,9
K 2 h 15'	+ 11,5	+ 5,9	+ 5,0 ⁺	+ 4,2	+ 3,1 ⁺
C 10 ⁻⁵	+ 7,5	+ 8,4	+ 7,9	+ 7,2	+ 7,0
K 3 h	+ 10,7	+ 6,8	+ 6,1 ⁺	+ 5,6	+ 4,4
C 3 x 10 ⁻⁵	+ 8,0	+ 10,8	+ 11,1	+ 10,6	+ 10,1
K 3 h 45'	+ 11,8	+ 8,2	+ 7,6 ⁺	+ 6,7	+ 5,8
C 10 ⁻⁴	- 23,7	- 10,7	- 0,4	+ 4,4	+ 4,1

SCHLAGVOLUMEN

K 45'	- 10,3	- 16,5	- 18,9	- 19,2	- 25,7
C 10 ⁻⁶	- 4,5	- 7,1	- 11,0	- 14,7	- 20,6
K 1 h 30'	- 16,5	- 23,8 ⁺	- 28,2	- 33,2	- 41,0 ⁺
C 3 x 10 ⁻⁶	+ 11,5	+ 7,3	+ 3,9	- 1,2	- 9,4
K 2 h 15'	- 14,3	- 22,7	- 28,7	- 33,4	- 44,1
C 10 ⁻⁵	+ 28,0	+ 26,5	+ 25,0	+ 23,8	+ 13,3
K 3 h	- 11,8	- 18,7	- 23,8	- 30,0	- 39,1
C 3 x 10 ⁻⁵	+ 29,3	+ 31,5	+ 31,2	+ 32,1	+ 27,3
K 3 h 45'	- 11,2	- 17,5	- 24,0	- 31,3	- 40,1
C 10 ⁻⁴	- 9,6	+ 9,6	+ 25,5	+ 31,6	+ 15,4

Legende: K = Kontrollversuch; Durchschnittswerte aus 7 Versuchen an Sommerfröschen

C = Cortisonversuch; Durchschnittswerte aus 8 Versuchen an Sommerfröschen

Konzentration 3×10^{-6} ein kleineres diastolisches Herzvolumen als in den Kontrollen zu beobachten. Diese Verkleinerung des diastolischen Volumens gegenüber den Kontrollen nimmt mit der Steigerung der Cortisonkonzentration bei den kleineren Drucken zu, wird aber erst unter Cortison 10^{-4} signifikant.

Das Schlagvolumen schien bei der Beziehung der Cortisonveränderungen auf die Ausgangswerte des Versuchs unter der Konzentration 10^{-6} zunächst kleiner zu werden, jedoch war diese Verschlechterung geringer als die Schlagvolumeneinbusse, die die Herzen im Kontrollversuch zur gleichen Zeit erfuhren (Tabelle 4). Ein signifikanter Unterschied konnte allerdings nur bei 36 cm H₂O nachgewiesen werden. Wie schon beim Vergleich mit der vorangegangenen Ringermessung fanden wir auch beim Vergleich mit der Kontrollgruppe mit steigenden Cortisonkonzentrationen von 3×10^{-6} bis 3×10^{-5} signifikante Verbesserungen der Herzauswurfleistung, die bei der letztgenannten Konzentration am grössten war. Aus der Beobachtung, dass dieser Effekt stärker ist als beim Vergleich mit der vorangegangenen Ringermessung, müssen wir schliessen, dass die durch die vorausgegangene Cortisonkonzentration hervorgerufene Herzverbesserung nicht vollständig reversibel war und sich darauf eine noch weiter reichende Schlagvolumenvergrösserung durch die entsprechend wirksamere Konzentration aufsetzte. Die aus den Cortisonwerten der Tabelle 4 bei den Konzentrationen von 10^{-6} bis 3×10^{-5} nicht sichtbare, oder zum Teil sogar zu unseren oben beschriebenen Beobachtungen einer grösseren Schlagvolumenverbesserung bei den höchsten Druckbelastungen gegenläufig erscheinende Druckabhängigkeit der Cortisonauswirkung erklärt sich daraus, dass die grösste Verschlechterung des Schlagvolumens, die durch den Zeitfaktor bedingt war, bei den höheren Drucken lag. Bei diesen Drucken wirkt sich, wie wir oben gesehen haben, aber auch die Herzverbesserung durch Cortison am stärksten aus.

Im einzelnen lag die Auswurfleistung, die unter der Cortisonkonzentration 3×10^{-6} schon bei allen Drucken signifikant vom Kontrollkollektiv abwich, auch über den Ausgangswerten des Versuchs, und war somit etwa um 30% über den Werten des Kontrollversuchs. Unter der Konzentration 3×10^{-5} erreichte die Herzverbesserung ihr Maximum mit Schlagvolumenwerten, die zwischen 40 und 60% über den gleichzeitig gemessenen Kontrollwerten lagen. Bei der Cortisonkonzentration 10^{-4} fanden wir durch den vor allem bei den kleinen Drucken wirksam werdenden rückläufigen Effekt der Cortisonwirkung wieder eine Angleichung der Werte an die Kontrollwerte dieser Druckbereiche.

c) Zur Frage nach der Reversibilität der Cortisonwirkung haben wir zum Teil schon Stellung genommen, als wir die Veränderungen unter Cortison, bezogen auf die jeweils vorangegangene Messung unter Durchströmung mit Ringerlösung, mit den auf die erste Messung unter Ringerlösung bezogenen Werten verglichen. Wir konnten dabei kumulative Wirkungen beobachten als Folge eines nicht vollständigen Rückganges der Veränderungen während der 22 Minuten dauernden Spülung mit Ringerlösung zwischen den einzelnen Cortisongaben (Tabelle 3 und 4). Tabelle 5 zeigt, wie sich die Messung unter Durchströmung mit Ringerlösung nach Einwirkung der Cortisonkonzentrationen 3×10^{-5} und 1×10^{-4} zu der gleichzeitigen Messung des Kontrollkollektivs verhält. Wir sahen aus den Differenzen zu den Kontrollen, dass sowohl die Vergrößerung des diastolischen Herzvolumens als auch die Verbesserung der Auswurfleistung sich nur zu einem geringen Teil nach 22 Minuten dauernder Spülung mit Ringerlösung zurückbildeten, im wesentlichen aber nicht reversibel waren. Beim Vergleich der Werte nach Spülung mit Ringerlösung im Anschluss an die Cortisonkonzentration 10^{-4} , deren negativ inotrope Wirkung wir bereits beschrieben haben, mit den Werten der Cortisonmessung selbst, ist die Feststellung interessant, dass das diastolische Herzvolumen

Tabelle 5

Gegenüberstellung der Volumenänderungen nach 22 Minuten Spülung mit Ringerlösung im Anschluss an eine Messung unter Durchströmung mit Cortison mit zeitlich entsprechenden Werten eine Kontrollgruppe (Durchströmung nur mit Ringerlösung). Angegeben sind die prozentualen Veränderungen bezogen auf die jeweils erste Messung des Versuchs. Reizfrequenz: 28/min.

DIASTOLISCHES HERZVOLUMEN

Versuchszeit und Konzentration	Drucke in cm H ₂ O				
	7	10,5	16	24	36
K 3 h 22'	+ 10,3	+ 6,4	+ 5,4	+ 4,7	+ 3,5
CR 3 x 10 ⁻⁵	+ 9,9	+ 12,9	+ 11,0	+ 11,9	+ 9,9
K 4 h 7'	+ 12,1	+ 8,3	+ 7,9	+ 6,7	+ 5,7
CR 10 ⁻⁴	+ 2,1	+ 14,5	+ 12,5	+ 15,2	+ 15,0

SCHLAGVOLUMEN

K 3 h 22'	- 11,6	- 19,9	- 28,7	- 38,2	- 47,9
CR 3 x 10 ⁻⁵	+ 9,6	+ 13,0	+ 9,7	+ 7,3	+ 2,5
K 4 h 7'	- 14,7	- 21,4	- 27,9	- 36,4	- 42,6
CR 10 ⁻⁴	- 3,9	+ 3,1	+ 0,7	- 3,1	- 8,3

Legende: K = Kontrollversuch; Durchschnittswerte aus 7 Versuchen an Sommerfröschen

C = Cortisonversuch; Durchschnittswerte aus 8 Versuchen an Sommerfröschen

R = 22 Minuten Spülung mit Ringerlösung nach Cortisonmessung in der angegebenen Konzentration

unter nachlassender Cortisoneinwirkung wieder grösser geworden ist.

d) Nachdem wir eine Abhängigkeit der Cortisonwirkung sowohl von den angewandten Konzentrationen als auch von den Druckbelastungen der Herzen festgestellt hatten, prüften wir auch die Frage nach einer Frequenzabhängigkeit der beobachteten Wirkungen.

Wegen der von uns beobachteten starken Zunahme der Streuung der Einzelwerte bei den verschiedenen Herzen mit Erhöhung der Reizfrequenz, verzichteten wir auf quantitative Aussagen, da zu ihrer Erhärtung durch Signifikanzberechnung eine sehr grosse Versuchszahl notwendig gewesen wäre. Es genügte uns daher, den bei der Frequenz 28/min eingehend untersuchten Wirkungsverlauf qualitativ bei höheren Schlagfrequenzen zu beobachten.

Wie oben beschrieben, konnten wir bezüglich der diastolischen Füllung der Herzen bei der Schlagfrequenz 28/min durch die Cortisonkonzentrationen von 10^{-6} bis 3×10^{-5} eine Vergrößerung des Volumens feststellen und erst unter der Konzentration 10^{-4} eine bei den kleinen Drucken beginnende Kontraktur beobachten. Bei der Schlagfrequenz 50/min fanden wir dagegen schon unter der Konzentration 10^{-5} bei den kleinen und mittleren Druckbelastungen eine Verkleinerung des Volumens unter die Ausgangswerte. Bei der noch schnelleren Schlagfolge 70/min sahen wir nur noch unter der niedrigsten von uns angewandten Cortisonkonzentration 10^{-6} und auch da nur bei den mittleren und höheren Drucken, eine Vergrößerung des diastolischen Herzvolumens, während höhere Konzentrationen, von 10^{-5} an, schon bei allen Drucken zu einer Verkleinerung der Herzen führten.

Parallel zu diesen Beobachtungen geht auch die Verschiebung der Cortisonwirkung auf das Schlagvolumen

der Herzen mit Frequenzänderungen. Bei der Frequenz 50/min. erschien derselbe Verlaufstyp des Schlagvolumenverhaltens wie bei der Frequenz 28/min. mit der stärksten Zunahme der Auswurfleistung bei höheren Drucken und unter der Cortisonkonzentration 3×10^{-5} , jedoch ist die Druckabhängigkeit bei der schnelleren Reizfolge noch ausgeprägter und die Tendenz zu einer Verringerung der Auswurfleistung beginnt schon unter der Konzentration 3×10^{-5} bei den kleinen Drucken. Bei der noch höheren Reizfrequenz 70/min. war dann eine sichere Verbesserung des Schlagvolumens nur noch unter der niedrigsten von uns angewandten Konzentration 10^{-6} zu beobachten, während unter höheren Cortisonkonzentrationen eine allgemeine, aber wieder die niederen Drucke am stärksten betreffende, Verschlechterung der Auswurfleistung, grösstenteils sogar unter die Ausgangswerte festzustellen war.

Es wird aus diesen Untersuchungen deutlich, dass die Herzen bei höherer Schlagfrequenz gegen Cortison empfindlicher werden, und dass eine toxische Cortisonwirkung schon bei kleineren Dosierungen auftritt.

e) Wirkung von POLYÄTHYLENGLYKOLL

Wie schon erwähnt, verwandten wir bei unseren Versuchen Cortison in Polyäthylenglykoll gelöst. Um die Verantwortlichkeit des Cortison für die beschriebenen Herzveränderungen zu sichern, verwandten wir bei einer Versuchsgruppe das aus technischen Gründen bei unserer Versuchsanordnung schwierig zu handhabende Cortison in Kristallsuspension (Ciba) und prüften ebenfalls den Lösungsvermittler Polyäthylenglykoll allein auf seine Herzwirksamkeit.

Wir konnten keine Wirkungsunterschiede zwischen Cortison in Polyäthylenglykoll und Cortison in Kristallsuspension feststellen.

Bei der Prüfung des Polyäthylenglykoll allein zeigte sich im Verhalten der diastolischen Herzfüllung kein

Unterschied gegenüber den Ringerkontrollen, während das Schlagvolumen gegenüber diesen ganz leichte Verbesserungen zu erfahren schien, die jedoch in der Grössenordnung ganz wesentlich unter der durch Cortison in Polyäthylenglykoll erzielten Herzverbesserungen lagen, und die Herzen gegenüber der Ausgangslage immer noch deutlich verschlechtert liessen.

Es kann also kein Zweifel daran bestehen, dass die oben beschriebenen Veränderungen unter Cortison in Polyäthylenglykoll auf eine Cortisonwirkung zurückzuführen waren.

f) Zusammenfassung: Wir prüften Cortison in den Konzentrationen 10^{-6} , 3×10^{-6} , 10^{-5} , 3×10^{-5} und 10^{-4} auf seine Herzwirksamkeit bezüglich der diastolischen Füllung und des Schlagvolumens. Wir fragten anschliessend nach einer Frequenzabhängigkeit der beobachteten Wirkungen. Bei unseren Untersuchungen konnten wir eine zwar geringe, aber signifikante Vergrösserung des diastolischen Herzvolumens durch die Cortisonkonzentrationen 3×10^{-6} bis 3×10^{-5} feststellen, die bei den mittleren und höheren Druckbelastungen am ausgeprägtesten war und vor allem bei den höheren Konzentrationen eine Druckabhängigkeit erkennen liess. Unter der Konzentration 10^{-4} beobachteten wir eine Verkleinerung der diastolischen Herzfüllung durch Cortison, die sich besonders stark bei kleinen Druckbelastungen bemerkbar machte. Diese Wirkung war bei kleinen Dosen noch teilweise reversibel, wobei die Reversibilität mit steigenden Dosierungen jedoch stark abnahm.

Wir fanden weiterhin eine deutliche und signifikante Vergrösserung des Schlagvolumens durch die Cortisonkonzentration 10^{-6} bis 3×10^{-5} . Diese Wirkung steigerte sich mit der angewandten Konzentration und war unter Cortison 3×10^{-5} am ausgeprägtesten. Auch hierbei war eine Druckabhängigkeit der Wirkung mit einer stärksten Wirksamkeit bei den höchsten Druckbelastungen zu beobachten. Die Schlagvolumenzunahmen waren weitaus grösser

als die gleichzeitig beobachtete Zunahme des diastolischen Herzvolumens.

Wir sahen unter der Cortisonkonzentration 10^{-4} eine Verschlechterung der Auswurfleistung der Herzen. Am ausgeprägtesten war dieser Effekt bei den kleinen Drucken, wo sich dieser Wirkungsumschlag schon unter der Konzentration 3×10^{-5} andeutete; signifikant wurde die Herzverschlechterung aber erst bei der Konzentration 10^{-4} .

Auch diese Cortisonwirkung war schon bei kleinen Dosierungen nicht vollständig reversibel, wobei die Reversibilität mit der Dosiserhöhung abnahm.

Bei höheren Schlagfrequenzen zeigte sich eine erhöhte Empfindlichkeit der Herzen gegen Cortison. Dieses drückte sich in einer Verschiebung des Wirkungsumschlages in die negativ inotrope Zone mit Herz- und Schlagvolumenverringerung schon bei kleineren Cortisonkonzentrationen aus.

3) D O C - Wirkung auf Herz- und Schlagvolumen

Wir führten 13 Versuche mit DOC an einer Sommer- und an einer Winterfroschgruppe durch. Im Folgenden sind die Durchschnittswerte eines Kollektivs von 6 Sommerfröschen zum Beispiel genommen.

a) Betrachten wir zuerst die Einwirkung von DOC, wie sie aus dem Vergleich mit der im Versuch vorausgegangenen Kontrollmessung unter Durchströmung mit Ringerlösung erkennbar wird. Zunächst sei dabei das diastolische Herzvolumen behandelt. Die in der Tabelle 6 erscheinenden Volumenveränderungen unter den DOC-Konzentrationen 10^{-6} bis 3×10^{-5} liegen im wesentlichen um 1% und sind nicht von den in der gleichen Zeit im Kontrollversuch mit Ringerlösung auftretenden Veränderungen verschieden. Es lässt sich also unter keiner der von uns getesteten DOC-Konzentrationen eine Beeinflussung der diastolischen Füllung der Herzen erzielen.

Das Schlagvolumen hingegen erschien unter der DOC-Konzentration 10^{-6} verschlechtert, jedoch entsprach dieser Rückgang der Auswurfleistung der auch im Kontrollversuch mit Ringerlösung beobachteten Verschlechterung in der ersten Versuchsstunde. Im Bereich der Konzentrationen 3×10^{-6} bis 3×10^{-5} fanden wir dann eine Verbesserung des systolischen Volumens, die bei dem hier angewandten Bezugsmodus ihr grösstes Ausmass bei der niedrigsten wirksamen Konzentration 3×10^{-6} hatte und sich dort bei allen Drucken ziemlich gleichmässig auszuwirken schien. Bei den Konzentrationen 10^{-5} und 3×10^{-5} wurde die Verbesserung der Auswurfleistung gegenüber der vorangegangenen Messung unter Durchströmung mit Ringerlösung geringer und schien bei den kleineren Drucken etwas mehr abzunehmen als bei den höheren. Eine negativ inotrope Wirkung konnten wir jedoch nirgends feststellen, allerdings verzichteten wir auf die Testung der sehr hohen DOC-Konzentration 10^{-4} .

Tabelle 6

Volumenveränderungen unter DOC-Einwirkung. Angegeben sind die prozentualen Veränderungen, bezogen auf die jeweils vorangegangene Messung unter Durchströmung mit Ringerlösung. Reizfrequenz: 28/min.

DIASTOLISCHES HERZVOLUMEN

DOC - Kon- zentration	Drucke in cm H ₂ O				
	7	10,5	16	24	36
D 10 ⁻⁶	+ 2,6	+ 1,6	+ 1,1	+ 1,0	+ 0,6
D 3 x 10 ⁻⁶	+ 0,6	+ 0,4	+ 0,9	+ 0,8	+ 0,9
D 10 ⁻⁵	+ 1,1	+ 1,3	+ 1,3	+ 1,3	+ 1,3
D 3 x 10 ⁻⁵	- 0,1	+ 1,3	+ 0,7	+ 0,3	+ 0,9
SCHLAGVOLUMEN					
D 10 ⁻⁶	- 20,5	- 23,4	- 27,7	- 33,7	- 38,6
D 3 x 10 ⁻⁶	+ 16,1	+ 16,7	+ 17,9	+ 16,6	+ 14,4
D 10 ⁻⁵	+ 7,5	+ 9,6	+ 11,2	+ 14,3	+ 19,3
D 3 x 10 ⁻⁵	+ 4,0	+ 4,0	+ 6,2	+ 6,9	+ 13,2

Legende: D = DOC - Versuch; Durchschnittswerte aus
6 Versuchen an Sommerfröschen

b) Um etwaige Kumulationseffekte der DOC-Wirkung im Versuchsverlauf zu erkennen, stellten wir auch eine Beziehung der Messwerte unter Durchströmung mit DOC mit der ersten Messung unter Ringerlösung her, wie das in Tabelle 7 geschah, in der diese Prozentwerte mit den entsprechenden eines Kontrollkollektivs unter Ringerlösung verglichen wurden. Für das diastolische Herzvolumen konnten wir dabei bei keiner der angewandten Konzentrationen eine signifikante Abweichung von den Kontrollen feststellen. Die Differenzen lagen unter 2%, mit Ausnahme der Werte bei der kleinsten Druckbelastung und der Messung nach der längsten Versuchszeit, wo nach unseren Erfahrungen die Streuungen der Einzelwerte am grössten waren.

Das Schlagvolumen erschien noch stärker unter der DOC-Konzentration 10^{-6} verschlechtert zu sein, als die gleichzeitigen Kontrollwerte unter Ringerlösung, jedoch liess sich kein signifikanter Unterschied diesen gegenüber nachweisen.

Unter den DOC-Konzentrationen von 3×10^{-6} bis 3×10^{-5} fanden wir dann eine - mit Ausnahme von 2 Werten unter DOC 3×10^{-6} - signifikante Verbesserung der Herzleistung gegenüber Ringerlösung, jedoch blieben die Auswurfvolumina durchweg unter den Ausgangswerten des Versuchs und kompensierten nur teilweise die im Kontrollversuch durch den Zeitfaktor bedingte Verschlechterung der Auswurfleistung. Wir fanden ein etwas grösseres Schlagvolumen unter der Konzentration 10^{-5} als unter der im Vergleich zur vorangegangenen Messung unter Ringerlösung wirksamsten Konzentration 3×10^{-6} , was auf eine geringe Kumulation der Wirkungen schliessen lässt. Unter der im Vergleich zur vorangegangenen Messung unter Ringerlösung am wenigsten wirksamen Konzentration 3×10^{-5} war auch im Vergleich zur ersten Kontrollmessung das Schlagvolumen wieder kleiner geworden.

Dass unter DOC das Schlagvolumen bei den kleineren Drucken besser zu sein scheint als bei den höheren Belastungen, kann lediglich Ausdruck der ausgeprägteren Schlag-

Tabelle 7

Gegenüberstellung der Volumenveränderungen unter DOC mit zeitlich entsprechenden Werten einer Kontrollgruppe unter Durchströmung mit Ringerlösung. Angegeben sind die prozentualen Veränderungen, bezogen auf die jeweils erste Messung des Versuchs. Reizfrequenz: 28/min.

DIASTOLISCHES HERZVOLUMEN

Versuchszeit und Konzentration	Drucke in cm H ₂ O				
	7	10,5	16	24	36
K 45'	+ 4,8	+ 1,2	+ 0,9	+ 0,5	- 0,1
D 10 ⁻⁶	+ 2,6	+ 1,6	+ 1,1	+ 1,0	+ 0,6
K 1 h 30'	+ 9,6	+ 4,2	+ 3,1	+ 2,6	+ 1,6
D 3 x 10 ⁻⁶	+ 5,6	+ 4,7	+ 4,1	+ 3,9	+ 2,8
K 2 h 15'	+ 11,5	+ 5,9	+ 5,0	+ 4,2	+ 3,1
D 10 ⁻⁵	+ 10,1	+ 7,3	+ 6,7	+ 5,9	+ 5,0
K 3 h	+ 10,7	+ 6,8	+ 6,1	+ 5,6	+ 4,4
D 3 x 10 ⁻⁵	+ 8,9	+ 9,7	+ 8,8	+ 7,9	+ 7,3

SCHLAGVOLUMEN

K 45'	- 10,3	- 16,5	- 18,9	- 19,2	- 25,7
D 10 ⁻⁶	- 20,5	- 23,4	- 27,7	- 33,7	- 38,6
K 1 h 30'	- 16,5 ⁺	- 23,8 ⁺	- 28,2 ⁺	- 33,2	- 41,0
D 3 x 10 ⁻⁶	- 2,6	- 5,6	- 11,1	- 18,1	- 24,4
K 2 h 15'	- 14,3	- 22,7	- 28,7	- 33,4	- 44,1 ⁺
D 10 ⁻⁵	+ 4,4	+ 0,3	- 5,2	- 13,7	- 24,8
K 3 h	- 11,8	- 18,7	- 23,8	- 30,0 ⁺	- 39,1
D 3 x 10 ⁻⁵	+ 7,2	+ 3,0	- 4,0	- 13,6	- 31,3

Legende: K = Kontrollversuch; Durchschnittswerte aus 7 Versuchen an Sommerfröschen

D = DOC - Versuch; Durchschnittswerte aus 6 Versuchen an Sommerfröschen

volumenverschlechterung bei den höheren Drucken durch den Zeitfaktor sein, die durch DOC nicht voll aufgehoben wird. Die Differenz der Werte von Kontrollgruppen und DOC-Versuchen bei der gleichen Konzentration war relativ konstant. Lediglich unter der Konzentration 3×10^{-5} , bei der die anfänglich verbesserten Schlagvolumina wieder schlechter wurden, ist dieser Effekt auch in der beschriebenen Differenz bei den höchsten Drucken am meisten ausgeprägt. Eine einwandfreie Druckabhängigkeit der DOC-Wirkung auf das Schlagvolumen konnten wir jedoch nicht nachweisen.

c) Tabelle 8 liefert neben dem schon Besprochenen einen Beitrag zur Frage nach der Reversibilität der DOC-Wirkung. Wir fanden die Herzen nach einer 22 Minuten dauernden Spülung mit Ringerlösung im Anschluss an die DOC-Testungen mit der zuletzt angewandten Konzentration 10^{-5} bezüglich ihrer Schlagvolumina gegenüber den Herzen im Versuch mit Ringerlösung zur gleichen Zeit immer noch verbessert. Die durchschnittliche Verbesserung betrug dabei etwa 50% der Gesamtverbesserung, die unter der vorangegangenen DOC-Konzentration 10^{-5} bestanden hatte. Der Schlagvolumenverlust in diesen 22 Minuten lag etwas unter der durch diese Konzentration hervorgerufenen Verbesserung im Vergleich zu der der DOC-Messung vorangegangenen Messung unter Ringerlösung. Die DOC-Wirkung auf das Kaltblüterherz ist also in der angegebenen Zeit nur teilweise reversibel und eine leichte Kumulation der Wirkungen konnte von uns beobachtet werden.

Vergleich der DOC-Wirkung an Winter- und Sommerfröschen

Wir testeten DOC auch an einem kleinen Kollektiv von Winterfröschen und verglichen in Tabelle 9 die durch die deutlich wirksame Konzentration 10^{-5} hervorgerufenen Veränderungen mit denen einer Sommerfroschgruppe. Auch bei der Winterfroschgruppe zeigte sich eine Schlagvolumenverbesserung; dass diese kleiner erschien, als bei der

Tabelle 8

Gegenüberstellung der Schlagvolumenveränderungen nach 22 Minuten Spülung mit Ringerlösung im Anschluss an die letzte Messung unter Durchströmung mit DOC mit zeitlich entsprechenden Werten einer Kontrollgruppe unter Ringerlösung. Angegeben sind die prozentualen Veränderungen, bezogen auf die jeweils erste Messung des Versuchs.
Reizfrequenz: 28/min.

SCHLAGVOLUMEN

Versuchszeit und Konzentration	Drucke in cm H ₂ O				
	7	10,5	16	24	36
K 3 h 22'	- 9,8	- 17,1	- 24,1	- 36,2	- 44,5
DR 3 x 10 ⁻⁵	+ 1,1	- 3,0	- 15,9	- 27,2	- 38,3

Legende: K = Kontrollversuch; Durchschnittswerte aus 7 Versuchen an Sommerfröschen

D = DOC - Versuch; Durchschnittswerte aus 6 Versuchen an Sommerfröschen

DR = 22 Minuten Spülung mit Ringerlösung nach DOC-Messung in der angegebenen Konzentration

Tabelle 9

Gegenüberstellung der durch DOC in der Konzentration 10^{-5} hervorgerufenen Schlagvolumenveränderungen an Sommer- und Winterfröschen. Angegeben sind die prozentualen Veränderungen, bezogen auf die jeweils erste Messung des Versuchs.

DIASTOLISCHES HERZVOLUMEN

Versuchsmaterial	Drucke in cm H ₂ O				
	7	10,5	16	24	36
S-Frösche	+ 8,1	+ 7,3	+ 6,7	+ 5,9	+ 5,0
W-Frösche	+ 4,5	+ 4,8	+ 3,9	+ 3,3	+ 2,3
SCHLAGVOLUMEN					
S-Frösche	+ 4,4	+ 0,3	- 5,2	- 13,7	- 24,8
W-Frösche	- 0,6	- 5,8	-17,4	- 28,2	- 35,5

Legende: S-Frösche = Durchschnittswerte aus 6 Versuchen an Sommerfröschen

W-Frösche = Durchschnittswerte aus 4 Versuchen an Winterfröschen

Sommerfroschgruppe, lag wohl an der sehr grossen Streuung der Einzelwerte, die bei den Wintertieren noch grösser erschien, als sie ohnehin schon bei den Versuchen mit DOC gewesen war. Eine signifikante Unterscheidung zu den Sommerfröschen konnten wir jedenfalls nicht nachweisen.

d) Zusammenfassung:

Wir prüften die DOC-Konzentrationen 10^{-6} , 3×10^{-6} , 10^{-5} und 3×10^{-5} auf ihre Herzwirksamkeit bezüglich des diastolischen Volumens und der Auswurfleistung der Herzen. Wir konnten dabei keine Beeinflussung des diastolischen Volumens der Herzen beobachten, wie wir sie im Cortisonversuch hatten. Wir fanden aber eine geringe, jedoch signifikante Verbesserung des Schlagvolumens durch DOC in den Konzentrationen 3×10^{-6} bis 3×10^{-5} , wobei die grösste Wirksamkeit durch die kleinste wirksame Konzentration 3×10^{-6} erreicht wurde. Quantitativ lagen jedoch die unter DOC erzielten Schlagvolumenverbesserungen weit unter der Cortisonwirkung. Auch konnten wir die im Cortisonversuch deutliche Druckabhängigkeit der Wirkung bei DOC nicht nachweisen. Eine leichte Kumulation der DOC-Wirkung bei wiederholten, aber durch 22 Minuten währende Spülung mit Ringerlösung unterbrochenen, Dosierungen konnten wir beobachten, was mit der ebenfalls nachgewiesenen nur teilweisen Reversibilität der Schlagvolumenveränderungen im Einklang stand. Der Kumulationseffekt erschien uns ähnlich, aber nicht so ausgeprägt wie beim Cortisonversuch zu sein. Es sei hier noch erwähnt, dass wir bei den DOC-Versuchen eine grössere Streuung der Einzelwerte als beim Cortison beobachten konnten. Einen wesentlichen Unterschied in der Wirkung auf Sommer- und Winterfrösche fanden wir nicht.

4. STROPHANTHIN - Wirkung auf Herz- und Schlagvolumen.

Der Bewertung liegen Versuche an 19 Tieren zugrunde; wir benutzten dabei Gruppen von Sommer- und Winterfröschen, die getrennt zur Auswertung kamen.

a) Wir wenden uns zuerst der Strophanthineinwirkung zu, wie sie sich aus dem Vergleich mit der im Versuch vorangegangenen Messung unter Ringerlösung ergibt und betrachten dabei zunächst das Verhalten des diastolischen Herzvolumens (Tabelle 10). Die Strophanthinkonzentrationen 10^{-7} und $2,5 \times 10^{-7}$ zeigten noch keine sichtbare Beeinflussung des diastolischen Herzvolumens; die entsprechenden Werte der Tabelle 10 gruppieren sich um den Nullpunkt. Die Konzentration 5×10^{-7} führte dann zu einer bei allen Drucken ziemlich gleichmässigen Verkleinerung des diastolischen Volumens mit Werten, die zwischen -11 und -15,4% des Vergleichsvolumens lagen, sich aber schon signifikant von diesen unterschieden. Eine Konzentrationssteigerung auf 10^{-6} führte, wie erwartet, bei allen Herzen zu einer ausgeprägten Kontraktur mit Volumenverminderungen zwischen 35 und 58,8%. Am meisten war dieser Effekt bei den kleinen Druckbelastungen ausgeprägt.

Bei der Betrachtung des Schlagvolumens (Tabelle 10) fanden wir unter der Konzentration 10^{-7} gegenüber dem Ausgangswert eine leichte Verbesserung. Hier ist zu erwähnen, dass sich die einzelnen Herzen bei dieser Konzentration unterschiedlich verhielten, und dass nicht bei allen eine Schlagvolumenzunahme auftrat. Im einzelnen erschienen uns die kleinsten Ausgangsschlagvolumina die grösste Verbesserung zu erfahren. Trotzdem liess sich bei den mittleren Drucken eine Signifikanz der Verbesserung nachweisen. Unter der Strophanthinkonzentration $2,5 \times 10^{-7}$ erschienen uns die Herzen im Vergleich zu den Kontrollen immer noch verbessert, jedoch liess sich

Tabelle 10

Volumenveränderungen unter Strophanthineinwirkung. Angegeben sind die prozentualen Veränderungen, bezogen auf die jeweils vorangegangene Messung unter Ringerlösung. Reizfrequenz: 28/min.

DIASTOLISCHES HERZVOLUMEN

Strophanthin-Konzentration	Drucke in cm H ₂ O				
	7	10,5	16	24	36
S 10 ⁻⁷	- 3,0	- 1,3	- 0,1	+ 0,2	- 0,1
S 2,5 x 10 ⁻⁷	+ 3,7	+ 0,8	+ 0,7	+ 0,2	- 0,3
S 5 x 10 ⁻⁷	- 15,4	- 14,7	- 12,8	- 12,0	-11,0
S 10 ⁻⁶	- 58,8	- 46,8	- 40,6	- 36,0	-35,0
SCHLAGVOLUMEN					
S 10 ⁻⁷	+ 4,8	+ 5,7	+ 3,4	+ 3,7	+ 3,2
S 2,5 x 10 ⁻⁷	- 10,5	- 10,4	- 9,7	- 9,9	- 6,0
S 5 x 10 ⁻⁷	- 33,9	- 32,6	- 30,6	- 24,8	-27,1
S 10 ⁻⁶	- 57,6	- 45,4	- 21,9	- 10,0	+ 1,1

Legende: S = Strophanthinversuch; Durchschnittswerte aus 6 Versuchen an Sommerfröschen

kein signifikanter Unterschied erhärten. Bei dieser Konzentration traten die grössten quantitativen Unterschiede im Einzelverhalten auf; so konnten wir beispielsweise bei 16 cm H₂O bei einem Herzen eine Verbesserung um 14,2% beobachten, während sich bei einem anderen Herzen der Gruppe die Auswurfleistung um 48,3% verschlechterte. Von der Konzentration 5×10^{-7} an kam es zu einer starken Schlagvolumenverschlechterung im Sinne einer systolischen Kontraktur, die bei einigen Herzen schon unter der Konzentration 5×10^{-7} ausgeprägt war, unter Strophanthin 10^{-6} aber alle Herzen ergriffen hatte und die Auswurfleistung bis über 50% verminderte. Der Unterschied zu den Kontrollen war signifikant.

b) Bei der Beziehung der Strophanthinmessungen auf die erste Messung unter Ringerlösung des Versuchs und den Vergleich mit zeitlich entsprechend liegenden Kontrollen fanden wir das diastolische Herzvolumen unter den Strophanthinkonzentrationen 10^{-7} und $2,5 \times 10^{-7}$ nicht signifikant von den Kontrollkollektiven verschieden (Tabelle 11). Erst unter Strophanthin 5×10^{-7} war dann eine Verkleinerung der Herzvolumen signifikant, und unter der Konzentration 10^{-6} war das durchschnittliche Herzvolumen sogar bis zu -68,7% - bei den kleinen Drucken - von den Kontrollwerten unterschieden.

Beim Bezug der Schlagvolumenveränderungen unter Strophanthin auf die Ausgangswerte fanden wir eine leichte Herzverbesserung gegenüber den Kontrollen unter Strophanthin 10^{-7} und $2,5 \times 10^{-7}$, die aber nur bei der erstgenannten Konzentration signifikant war. Der Umschlag in die systolische Kontraktur erfolgte dann bei der Konzentration 5×10^{-7} . Zu extremen Schlagvolumenverschlechterungen bis zu -75% des Ausgangswertes kam es allerdings unter der Konzentration 10^{-6} .

c) Zur Frage nach der Reversibilität haben wir die Perioden unter Durchströmung mit Ringerlösung im Anschluss

Tabelle 11

Gegenüberstellung der Volumenveränderungen unter Strophanthin mit zeitlich entsprechenden Werten einer Kontrollgruppe unter Durchströmung mit Ringerlösung. Angegeben sind die prozentualen Veränderungen, bezogen auf die jeweils erste Messung des Versuchs. Reizfrequenz 28/min.

DIASTOLISCHES HERZVOLUMEN

Versuchszeit und Konzentration	Drucke in cm H ₂ O				
	7	10,5	16	24	36
K 45'	+ 4,8	+ 1,2	+ 0,9	+ 0,5	- 0,1
S 10 ⁻⁷	+ 4,6	+ 4,3	+ 3,5	+ 0,3	+ 0,1
K 1 h 30'	+ 9,6	+ 4,2	+ 3,1	+ 2,6	+ 1,6
S 2,5 x 10 ⁻⁷	+ 15,3	+ 9,9	+ 8,6	+ 4,0	+ 2,6
K 2 h 15'	+ 11,5	+ 5,9	+ 5,0 ⁺	+ 4,2	+ 3,1 ⁺
S 5 x 10 ⁻⁷	- 4,6	- 8,7	- 8,1	- 9,4	- 8,8
K 3 h	+ 10,7	+ 6,8	+ 6,1	+ 5,6	+ 4,2
S 10 ⁻⁶	- 58,1	- 47,9	- 40,5	- 38,5	- 35,2

SCHLAGVOLUMEN

K 45'	- 10,3	- 16,5 ⁺	- 18,9 ⁺	- 19,2	- 25,7
S 10 ⁻⁷	+ 1,0	+ 0,4	- 4,7	- 9,7	- 13,2
K 1 h 30'	- 16,5	- 23,8	- 28,2	- 33,2	- 41,0
S 2,5 x 10 ⁻⁷	- 17,3	- 18,7	- 20,7	- 26,9	- 29,4
K 2 h 15'	- 14,3 ⁺	- 22,7	- 28,7	- 33,4 ⁺	- 44,1
S 5 x 10 ⁻⁷	- 46,7	- 49,7	- 50,3	- 54,5	- 61,7
K 3 h	- 11,8	- 18,7	- 23,8	- 30,0	- 39,1
S 10 ⁻⁶	- 75,0	- 64,7	- 52,3	- 55,4	- 60,8

Legende: K = Kontrollversuch; Durchschnittswerte aus 7 Versuchen an Sommerfröschen

S = Strophanthinversuch; Durchschnittswerte aus 6 Versuchen an Sommerfröschen

an die Messungen unter Strophanthin 5×10^{-7} und 10^{-6} mit den zeitlich entsprechenden Kontrollwerten zusammengestellt (Tabelle 12). Bei der erstgenannten Konzentration erscheint das diastolische wie auch Schlagvolumen der Herzen gegenüber den Kontrollen etwas verkleinert; gegenüber den aus Tabelle 11 ersichtlichen Werten unter der Strophanthineinwirkung selbst, ist jedoch eine deutliche Besserung von diastolischem wie systolischem Herzvolumen eingetreten. Die Reversibilität ist in diesem Konzentrationsbereich also nach 22 Minuten noch zu einem grossen Teil vorhanden. Die durch Strophanthin 10^{-6} bewirkte Kontraktur liess sich, wie aus den Vergleichswerten für das diastolische wie systolische Volumen der Herzen hervorgeht, in 22 Minuten durch Ringerlösung nicht auswaschen. Es war nur eine leichte Verbesserung gegenüber der Messung unter unmittelbarer Strophanthinwirkung festzustellen (Tabelle 11).

d) Bei den Strophanthinversuchen, die wir mit höheren Reizfrequenzen durchführten, war eine statistische Auswertung nicht möglich. Die grösste Schwierigkeit machte - neben den Schwankungen der individuellen Reaktionen - die mit steigender Schlagfrequenz grösser werdenden Tonnusschwankungen der Einzelherzen in relativ kurzen Versuchszeiten. Wir begnügen uns deshalb damit, die von uns beobachtete Verschiebung der Wirksamkeits- und Toxizitätsgrenze darzulegen und an Hand der graphischen Darstellung eines Einzelversuchs zu illustrieren. (Diagramm II)

Wir sahen im einzelnen bei der Schlagfrequenz 50/min. eine Verbesserung der Auswurfleistung der Herzen durch die bei der Reizfrequenz von 28/min. unwirksam gewesene Strophanthinkonzentration 5×10^{-8} . Eine Verminderung des Schlagvolumens fanden wir bei dieser Frequenz bereits unter Strophanthin $2,5 \times 10^{-7}$, wie auch aus dem Diagramm II ersichtlich ist. Die Konzentration 5×10^{-7} rief hier eine Kontraktur gleichen Ausmasses hervor, wie sie bei der Schlagfolge von 28/min. durch Strophanthin

Tabelle 12

Gegenüberstellung der Volumenveränderungen nach 22 Minuten Spülung mit Ringerlösung im Anschluss an eine Strophanthinmessung mit zeitlich entsprechenden Werten einer Kontrollgruppe unter Ringerlösung. Angegeben sind die prozentualen Veränderungen, bezogen auf die jeweils erste Messung des Versuchs. Reizfrequenz: 28/min.

DIASTOLISCHES HERZVOLUMEN

Versuchszeit und Konzentration	Drucke in cm H ₂ O				
	7	10,5	16	24	36
K 3 h	+ 10,7	+ 6,8	+ 6,1	+ 5,6	+ 4,4
S R 5 x 10 ⁻⁷	+ 6,2	+ 1,9	+ 0,7	- 0,7	- 1,9
K 3 h 45'	+ 11,8	+ 8,2	+ 7,6	+ 6,7	+ 5,8
S R 10 ⁻⁶	- 16,9	- 17,2	- 15,6	- 14,6	- 14,5
SCHLAGVOLUMEN					
K 3 h	- 11,8	- 18,7	- 23,8	- 30,0	- 39,1
S R 5 x 10 ⁻⁷	- 29,0	- 32,6	- 36,5	- 42,0	- 49,9
K 3 h 45'	- 11,2	- 17,5	- 24,0	- 31,3	- 40,1
S R 10 ⁻⁶	- 42,7	- 42,6	- 43,0	- 53,0	- 64,3

Legende: K = Kontrollversuch; Durchschnittswerte aus 7 Versuchen an Sommerfröschen

S = Strophanthinversuch; Durchschnittswerte aus 6 Versuchen an Sommerfröschen

S R = 22 Minuten Spülung mit Ringerlösung nach Strophanthinmessung in der angegebenen Konzentration

10^{-6} erst hervorgerufen wurde.

Eine noch weitgehendere Verschiebung der Wirksamkeitsdosen im gleichen Sinne fanden wir bei der Schlagfolge 70/min. Hier trat bereits unter der Strophanthinkonzentration 10^{-7} eine Verschlechterung des Schlagvolumens auf, die am stärksten die höheren Drucke betraf und bis zu 50% des Ausgangsvolumens ausmachte. Die Konzentration $2,5 \times 10^{-7}$ rief - wie auch im Diagramm II ersichtlich - eine ausgeprägte Kontraktur hervor mit Schlagvolumenverschlechterungen von 55 bis 88% des Ausgangsvolumens. Das diastolische Volumen zeigte starke Tonusschwankungen, was sich zum Beispiel im Koordinatensystem des Diagramm II so ausdrücken würde, dass sich die Kurven des systolischen und diastolischen Herzvolumens in ihrer Beziehung zueinander unverändert parallel zur Abszisse bewegen würden.

e) Zusammenfassung:

Wir prüften die Strophanthinkonzentrationen 5×10^{-8} , 10^{-7} , $2,5 \times 10^{-7}$, 5×10^{-7} und 10^{-6} auf ihre Herzwirksamkeit bezüglich des diastolischen Volumens und der Auswurfleistung und fragten anschliessend nach der Frequenzabhängigkeit der beobachteten Veränderungen. Wir fanden bei der Reizfrequenz 28/min. eine positiv inotrope Wirkung im Bereich der Konzentrationen 10^{-7} bis $2,5 \times 10^{-7}$, wobei Herzen mit kleinem Schlagvolumen besonders gut anzusprechen schienen. Eine signifikante Beeinflussung des diastolischen Herzvolumens trat im Sinne einer Verkleinerung erst bei negativ inotrop wirksamen Konzentrationen 5×10^{-7} und 10^{-6} auf.

Die Empfindlichkeit der Herzen gegen Strophanthin konnte durch eine Änderung der Schlagfolge beeinflusst werden. Die in unserer Versuchsanordnung gewählte Steigerung der Schlagfrequenz von 28/min auf 50/min und 70 pro min. bewirkte eine Verschiebung der Wirksamkeitsschwelle wie auch der Toxizitätsgrenze zu den geringeren Konzentrationen hin.

Es erschien uns, dass die Tätigkeit der Herzen (herab-

gesetztes Schlagvolumen, erhöhte Schlagfrequenz) ein entscheidender Faktor für die Empfindlichkeit der Herzen gegen, sowie die Wirkungsweise von Strophanthin ist.

Im Vergleich zur Cortisonwirkung konnten wir durch Strophanthin keine Vergrößerung des diastolischen Herzvolumens erzielen; auch blieb die Verbesserung der Auswurfleistung durch kleine Strophanthindosen im allgemeinen weit hinter den Cortisonwirkungen zurück. Der Übergang von den positiv inotropen zu negativ inotrop wirksamen Konzentrationen war bei Strophanthin schärfer als beim Cortison; dagegen erschien der Wirkungsumschlag nicht im gleichen Masse druckabhängig zu sein. Die Schlagfrequenzabhängigkeit der Cortison- und Strophanthinwirkungen schienen uns parallel zu laufen.

Es liegt nahe, auch die DOC-Wirkung mit der des Strophanthin zu vergleichen. Wir fanden bei beiden die positiv inotrope Wirksamkeit der kleinen Dosen, die das diastolische Herzvolumen unbeeinflusst liessen, quantitativ ähnlich. Die mit der Dosissteigerung auftretende negativ inotrope Wirkung von Strophanthin konnten wir im DOC-Versuch nicht nachweisen. Eine Frequenzabhängigkeit der DOC-Wirkung wurde nicht geprüft.

5) CORTISON und STROPHANTHIN in Kombination.

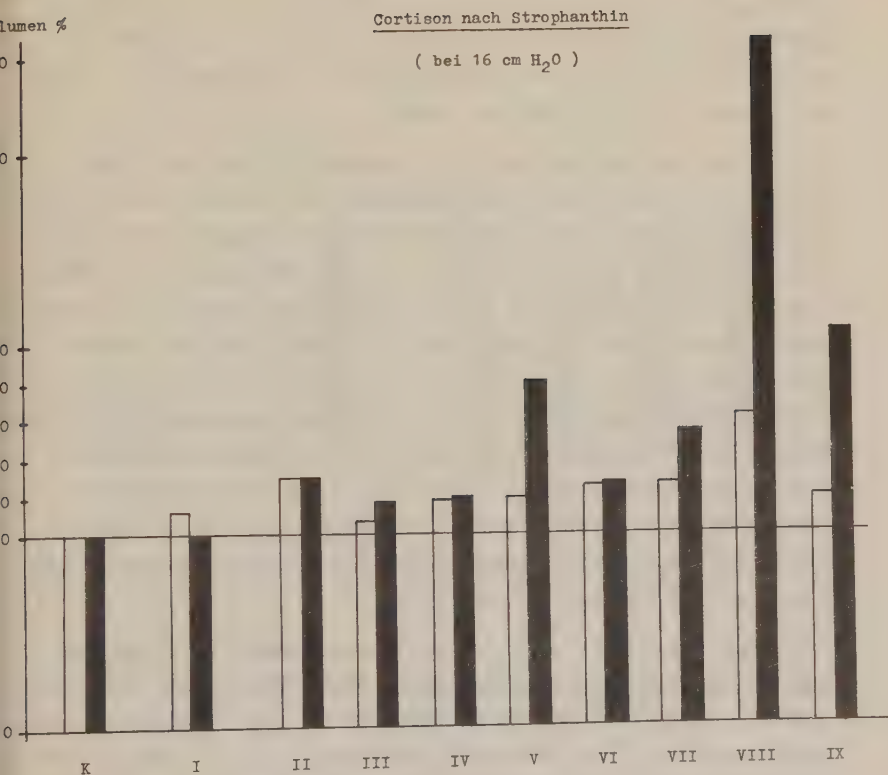
Der Bewertung liegen Versuche an Tieren aus der Sommer- und Winterfroschgruppe zugrunde. Die Schlagfrequenz wurde konstant bei 28/min. gehalten.

Bei der Untersuchung der gegenseitigen Beeinflussung von Corticosteroiden und Strophanthin ist besonders das Cortison als Glucocorticoid interessant, weil es, wie wir gesehen haben, die ausgeprägteste Wirkung auf die Herzleistung hat.

Auf eine statistische Auswertung der Mittelwerte haben wir verzichtet, da durch die unterschiedliche Empfindlichkeit der Herzen die Konzentrationen, die zum Beispiel eine Strophanthinkontraktur vergleichbaren Ausmasses hervorriefen, verschieden waren. Es kam uns bei diesen Versuchen nur auf einen qualitativen Vergleich an.

Es sei nun zuerst die Frage nach der Cortisonwirkung auf das mit Strophanthin vorbehandelte Herz gestellt. Wir führten in dieser Versuchsreihe eine Strophanthinkontraktur herbei, wozu bei den meisten Herzen die Konzentration 5×10^{-7} in zwei aufeinanderfolgenden Durchströmungsperioden von je 22 Minuten Dauer gegeben wurde. In der Abbildung 3 ist zunächst gezeigt, wieweit diese Wirkung bei dem mittleren Druck von 16 cm H₂O in einer Durchströmungsperiode mit Ringerlösung reversibel ist. Die Säule I in der Abbildung stellt den Mittelwert aus 6 Versuchen dar und zeigt eine Vergrösserung des diastolischen Herzvolumens, bezogen auf das Volumen der Strophanthinkontraktur um 12,1%. Das Schlagvolumen blieb ebenfalls erheblich reduziert. Von den 8 Einzelwerten, bei denen Cortison in den Konzentrationen 10^{-5} , 3×10^{-5} , 10^{-4} und einmal $2,5 \times 10^{-5}$ in Kombination mit Strophanthin 5×10^{-7} gegeben wurde, liegt nur ein Wert unter dem Durchschnittswert der Kontrollen mit nur Ringerlösung. Noch deutlicher zeigt sich die kontraktur-

Abbildung 3



- K = Strophanthin (Werte gleich 100% gesetzt)
 I = Ringerlösung nach Strophanthin (Durchschnitt aus 6 Versuchen)
 II = Cortison 10^{-5}
 III = Cortison 10^{-5}
 IV = Cortison 3×10^{-5}
 V = Cortison 3×10^{-5}
 VI = Cortison 3×10^{-5}
 VII = Cortison 3×10^{-5}
 VIII = Cortison 10^{-4}
 IX = Cortison $2,5 \times 10^{-5}$
 + Strophanthin 5×10^{-7}

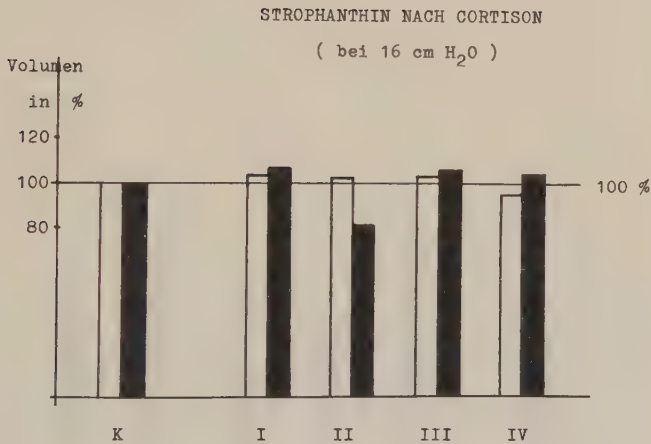
□ Diastolisches Herzvolumen
 ■ Schlagvolumen

lösende Cortisonwirkung bei der Betrachtung des Schlagvolumenverhaltens. Die durchschnittliche Leistungsverbesserung nach Spülung mit Ringerlösung liegt bei 0,2%, während die Verbesserung durch Cortison in den eben aufgeführten Konzentrationen maximal 249% betrug, wobei das mittlere Verhalten etwa zwischen 20 und 100% Schlagvolumenverbesserung zu liegen schien. Die wirksamsten Cortisonkonzentrationen schienen uns die gleichen zu sein, die auch bei der Anwendung an Strophanthin freien Herzen am wirksamsten waren.

Wir untersuchten weiter die Strophanthinwirkung auf Herzen, die mit Cortison vorbehandelt waren. Auch hier gaben wir zuerst die schon toxisch wirkende Cortisonkonzentration 10^{-4} und gaben darauf folgend in 4 Versuchen Strophanthin in der sonst schon negativ inotrop wirksamen Konzentration 5×10^{-7} . Wie aus der graphischen Darstellung der Abbildung 4 ersichtlich, scheint Strophanthin an den Cortison 10^{-4} vorbehandelten Herzen keinerlei Wirksamkeit zu besitzen. (Einer Schlagvolumenverschlechterung um 17,8% in einem Einzelversuch stehen ganz unwesentliche Verbesserungen in 3 anderen Versuchen gegenüber; das diastolische Herzvolumen blieb fast unverändert.)

Bei einer weiteren Versuchsgruppe gaben wir Strophanthin und Cortison gleichzeitig und wählten zu der Kombination die bei der Alleinanwendung gut wirksamen Konzentrationen, nämlich Strophanthin 5×10^{-7} und Cortison 1 bis 3×10^{-5} . Bei der graphischen Darstellung der Abbildung 5 ist die Messung in nur Ringerlösung des unbehandelten Herzens als Bezugswert genommen. Zum Vergleich ist dann die durchschnittliche Wirkung von Cortison 3×10^{-5} aufgetragen. Die 5 Einzelversuche mit der oben genannten Strophanthin-Cortison-Kombination zeigten eindeutig eine Abnahme des diastolischen Herzvolumens wohl auf Kosten der Strophanthinkomponente. Das Schlagvolumen hingegen, das durch diese Strophan-

Abbildung 4



K = Cortison 10^{-4} vor Strophanthin
(Werte gleich 100 % gesetzt)

I = Strophanthin 5×10^{-7}

II = Strophanthin 5×10^{-7}

III = Strophanthin 5×10^{-7}

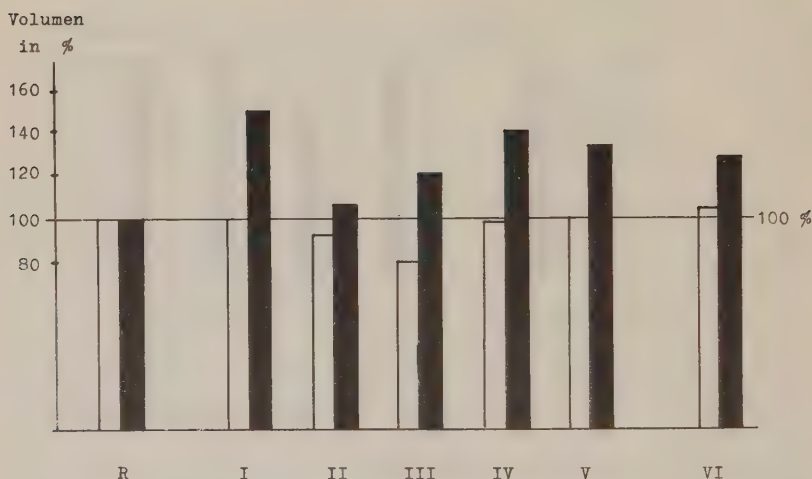
IV = Strophanthin 5×10^{-7}

 diastolisches Herzvolumen
 Schlagvolumen

Abbildung 5

STROPHANTHIN + CORTISON

(bei 16 cm H₂O)



R = Ringerlösung vor Testsubstanzen
(Werte gleich 100 % gesetzt)

I = Strophanthin 5×10^{-7} + Cortison $2,5 \times 10^{-5}$

II = Strophanthin 5×10^{-7} + Cortison 3×10^{-5}

III = Strophanthin 5×10^{-7} + Cortison 1×10^{-5}

IV = Strophanthin 5×10^{-7} + Cortison 3×10^{-5}

V = Strophanthin 5×10^{-7} + Cortison 3×10^{-5}

VI = Cortison 3×10^{-5} (Durchschnittswert aus 8 Versuchen)



Diastolisches Herzvolumen



Schlagvolumen

thinkonzentration allein, wie wir oben gesehen haben, verschlechtert worden war, erfuhr jetzt bei allen 5 Versuchen eine nennenswerte Verbesserung. Diese schien sogar über die Wirksamkeit von Cortison 3×10^{-5} allein hinauszugehen.

Zusammenfassend lässt sich also über die Wirksamkeit von Cortison und Strophanthin bei gleichzeitiger Anwendung sagen, dass Cortison in den Konzentrationen 10^{-5} bis 10^{-4} in jedem Falle eine Strophanthinkontraktur der Herzen lösen konnte und zu einer Verbesserung des diastolischen sowie des Schlagvolumens führte, wobei letzteres im allgemeinen eine grössere prozentuale Zunahme erfuhr als das diastolische Volumen. Wir fanden weiterhin, dass Herzen, die mit der relativ hohen Cortisonkonzentration 10^{-4} vorbehandelt waren, gegen die negativ inotrope Wirksamkeit von Strophanthin in der Konzentration 5×10^{-5} verschlossen waren, aber auch keine positiv inotrope Wirkung mehr sichtbar werden liessen. Als letztes stellten wir fest, dass Strophanthin und Cortison in gut wirksamen Dosen bei gleichzeitiger Anwendung eine leichte Verkleinerung des diastolischen Herzvolumens bei gleichzeitiger starker Schlagvolumenvergrösserung hervorriefen.

IV. DISKUSSION

Unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass die NNR-Hormone eine direkte Wirkung auf den Herzmuskel selbst haben. Dabei ist jedoch die Wirkung der einzelnen Hormone unterschiedlich.

Unter Cortison konnten wir in den Konzentrationen 3×10^{-6} bis 3×10^{-5} eine geringe Vergrößerung des diastolischen Herzvolumens vor allem gegenüber höheren Druckbelastungen nachweisen - wobei die gleichen Herzen allerdings durch höhere Konzentrationen verkleinert wurden. Das Schlagvolumen wurde durch die Cortisonkonzentrationen 10^{-6} bis 3×10^{-5} über die normalen Ausgangswerte hinaus gebessert, wobei auch hier bei der kritischen Konzentration 10^{-4} ein Wirkungsumschlag in eine negativ inotrope Wirkung eintrat.

Im Vergleich dazu konnten wir durch DOC nur eine wesentlich geringere Verbesserung der Herzleistung durch die Konzentrationen 3×10^{-6} bis 3×10^{-5} erzielen, während das diastolische Herzvolumen unbeeinflusst blieb.

Aus diesen Daten, die in Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen von HOFFMANN (1953/54) stehen, entsteht nun die Frage: Wie weit spielen die bei uns wirksamen Konzentrationen klinisch eine Rolle? Wenn wir eine Therapie mit 100 mg Cortison auf 50 kg Körpergewicht zugrunde legen, entspricht das einer Konzentration von etwa 2×10^{-6} , die bei uns als mittlere wirksame Dosis eine deutlich positiv inotrope Wirkung bei gleichzeitiger Vergrößerung der diastolischen Herzfüllung hatte. Damit können wir die klinischen Untersuchungen von HOFFMANN und EMMERICH (1959) stützen, die durch Kreislaufmessungen nach BROEMSER und RANKE eine Schlagvolumenverbesserung durch Cortison fanden.

Wenn wir beim DOC eine therapeutische Dosierung von 10 bis 50 mg pro 50 kg Körpergewicht annehmen, lagen die klinisch angewandten Konzentrationen mit ca. 2×10^{-7}

bis 10^{-6} unter den bei uns wirksamen Dosierungen. Auch quantitativ liegen die Schlagvolumenverbesserungen im Vergleich zum Cortison sehr niedrig; maximal betrugen sie etwa $1/3$ der Cortisonverbesserung.

Ein weiterer Unterschied gegenüber der Cortisonwirkung lag in den längst nicht so ausgeprägten Konzentrations- und Druckabhängigkeiten der beobachteten DOC-Wirkung. Wir können also die Feststellung einer positiv inotropen DOC-Wirkung von GROSS (1946/47) bestätigen, erwarten aber nach unseren Dosisberechnungen, in Übereinstimmung mit den Versuchen von SARRE (1944) keine klinische Wirksamkeit des DOC.

Wir verglichen bisher die von uns ermittelten wirksamen Konzentrationen der Corticosteroide mit den klinischen Dosierungen. Nach den Untersuchungen von FAZEKAS, der die Gewebe auf ihren Glukocorticosteroidgehalt untersuchte, lag es nahe, auch die von ihm gefundenen Werte zum Vergleich heranzuziehen. FAZEKAS gibt dabei im Muskel einen Glukocorticosteroidgehalt von 45 mg auf 1 kg Muskel an. Das würde einer Konzentration von $4,5 \times 10^{-5}$ entsprechen, also der Cortisonkonzentration, die bei uns im Sinne einer positiv inotropen Wirkung maximal wirksam war. Mögen diese Werte auch etwas hoch erscheinen, so machen es diese Untersuchungen doch wahrscheinlich, dass die Glukocorticosteroide auch physiologischerweise in wirksamen Konzentrationen im Gewebe, vor allem aber auch im Herzmuskel, vorhanden sind. Wir müssen dann diesen Hormonen durchaus eine physiologische Funktion bei der Tätigkeit des Herzmuskels einräumen, während die Mineralocorticosteroide wie DOC, den klinischen Ergebnissen entsprechend, wohl hauptsächlich über eine Gefäßregulation kreislaufwirksam werden und keinen direkten Angriffspunkt am Herzen haben.

Bei unseren Versuchen mit Strophanthin, die sich - wie in der Einleitung beschrieben - methodisch etwas von den bisher üblichen Untersuchungen unterscheiden, können

wir nur positiv inotrope Wirkungen durch die Konzentrationen 10^{-7} bis $2,5 \times 10^{-7}$ bei der Schlagfrequenz 28/min nachweisen. Der Unterschied zu den Ergebnissen von FREY (1948), der zum Teil starke Verbesserungen durch die Strophanthinkonzentrationen 10^{-8} bis 10^{-6} fand, scheint uns in der Tatsache zu liegen, dass FREY durch Einzelreize Kontraktionen in verhältnismässig langen Abständen auslöste und so im wesentlichen die Strophanthinwirkung auf den "ruhenden Muskel" untersuchte, während wir den sich rhythmisch kontrahierenden Herzmuskel zu Grunde legten. Wie wesentlich die Kontraktionsfolge für die Wirkung - und vor allem die Empfindlichkeit der Herzen gegen Strophanthin ist - geht aus den Ergebnissen unserer Untersuchungen mit verschiedenen Schlagfrequenzen hervor. Dort wurde deutlich, dass die Herzen mit der Erhöhung ihrer Schlagfrequenz gegen Strophanthin empfindlicher wurden und dass bei schnelleren Kontraktionsfolgen nur noch eine negativ inotrope Wirkung auftrat. Dieses steht auch im Einklang mit den Versuchen von WILBRANDT (1953), der am isometrisch arbeitenden, elektrisch gereizten Froschventrikel eine Erhöhung der Spannungsleistung unter Strophantosid bei einer Steigerung der Zahl der Herzkontraktionen erhielt.

Beim Vergleich der Strophanthinwirkung mit der des Cortison oder DOC konnten wir nachweisen, dass die Wirkungen sich nicht entsprechen. Es ist zu erwägen, ob nicht im Zusammenhang mit der oben diskutierten physiologischen Funktion der Glukocorticosteroide sowie der Tatsache, dass es bei der kombinierten Anwendung von Strophanthin und Cortison in jedem Falle zu einer positiv inotropen Wirkung (auch bei der Verwendung von Strophanthin in sonst schon toxischen Konzentrationen) kam, die in der Klinik beobachtete positive Beeinflussung der Herzleistung durch Strophanthin auf ein Zusammenwirken mit den im Gewebe vorhandenen NNR-Hormonen beruht. Auch die Versuche von BURCHARD und HOFFMANN konnten schon eine gegenseitige Entgiftung von Corticosteroiden und

Herzglykosiden zeigen. In diesem Zusammenhang scheinen allerdings allein die Glukocorticosteroide nicht die Mineralocorticosteroide, zu denen das DOC rechnet, eine Bedeutung zu haben.

Die Vorstellung, dass Strophanthin am Herzen als eine Art NNR-Hormon-Ersatz wirksam werde, erscheint uns jedoch, nachdem wir die Verschiedenheit der Strophanthin- und Cortisonwirkung am Herzen darlegen konnten, nicht haltbar zu sein.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde am isolierten Herzkammerpräparat unter fortgesetzter künstlicher elektrischer Reizung die Wirkung von Cortison, DOC, Strophanthin sowie der Kombinationen von Cortison und Strophanthin auf das diastolische Herzvolumen und die Auswurfleistung der Herzen untersucht. Dabei wurde die Abhängigkeit der hervorgerufenen Veränderungen von den Konzentrationen der Testsubstanzen, von den Druckbelastungen der Herzen und von der Frequenz der Kontraktionsfolgen beobachtet.

Die Untersuchungen ergaben eine wesentliche Verbesserung des Schlagvolumens durch Cortison im Bereich der Konzentrationen 10^{-6} bis 3×10^{-5} bei gleichzeitiger leichter Vergrößerung des diastolischen Herzvolumens. Bei höheren Cortisonkonzentrationen fanden wir eine negativ inotrope Wirkung mit gleichzeitiger Kontrakturneigung der Herzen.

Durch DOC konnte in den gleichen Konzentrationen nur eine geringe Schlagvolumenverbesserung ohne Beeinflussung der diastolischen Herzfüllung erzielt werden.

Wir konnten durch Strophanthin in den Konzentrationen 10^{-7} und $2,5 \times 10^{-7}$ bei einer Schlagfrequenz von 28 Schlägen pro min. eine positiv inotrope Wirkung beobachten, konnten aber vor allem nachweisen, dass die Strophanthinempfindlichkeit der Herzen wesentlich von der Kontraktionsfolge abhängig ist, und dass Strophanthin bei erhöhter Herztätigkeit schon in geringen Konzentrationen wirksam wie auch toxisch wirkt.

Bei der gleichzeitigen bzw. unmittelbar aufeinander folgenden Anwendung von Strophanthin und Cortison fanden wir in jedem Falle eine positiv inotrope Wirkung und eine Neutralisation der Kontrakturwirkung des Strophanthin in bei der Schlagfrequenz sonst toxischen Dosen.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

ASHER, L. RAUSCHER, P.	Klin. Wschr.	<u>49</u> , 2036 (1932)
BURCHARD, D. HOFFMANN, G.	Arzneimittelf.	<u>10</u> , 923 (1960)
CLARK, W. G. MACKAY	Amer. J. Physiol.	<u>137</u> , 104 (1942)
FAZEKAS, J. Gy.	Arch. exper. Path. u. Pharmakol.	<u>225</u> , 279 (1955) <u>226</u> , 236 (1955)
FLECKENSTEIN, A.	Der Kalium-Natrium-Austausch als Energieprinzip in Muskel und Nerv. Springer-Verlag 1955	
FORSHAM, P. H. BENETT, J. L. ROCHE, M. REISS, R. S. SLESSOR, A. FLINK, E. B. THORN, G. W.	J. clin. Endocrin.	<u>9</u> , 660 (1949)
FREY, E.	Klin. Wschr.	<u>26</u> , 553 (1948)
GAUNT, R. NELSON, W. O. LOOMIS, E.	Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.	<u>39</u> , 319 (1938)
GROSS, F.	Experimentia (Basel)	192 (1946)
GROSS, F.	Helvet. Physiol. Acta	<u>5</u> , 122 (1947)
GROSS, F. MEIER, R.	Schweiz. Med. Wschr.	<u>81</u> , 1013 (1951)
GRUNDY, J. M. SIMSON, S. A. TAIT, J. F.	Acta endocrinol. (Kopenhagen)	<u>11</u> , 199 (1952)
HARROP, G. A. WEINSTEIN, A. SOFFER, J. L. TRESCHER, J. H.	Amer. Heart J.	<u>100</u> , 1850 (1933)
HEILMEYER, L.	Dtsch. Med. Wschr.	<u>80</u> , 992 (1955)
HOFFMANN, G.	Arch. exper. Path. u. Pharmakol.	<u>222</u> , 224 (1954)

HOFFMANN, G.	Klin. Wschr.	<u>31</u> , 859 (1953)
HOFFMANN, G.	Habilitationsarbeit 1957	
HOFFMANN, G. EMMERICH, J.	Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg.	<u>25</u> , 108 (1959)
HOLTEN, C. LUNDBACK, K.	Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss.	<u>8</u> , 92 (1952)
KENDALL, C. E.	Proc. Staff. Meet. Mayo. Clin.	<u>15</u> , 297 (1940)
LANGSDORF, O.	Klin. Wschr.	1169 (1933)
LASZT, L.	Probleme des Hypophy- sennebennierenrinden- systems. S. 40 - 64 Springer-Verlag 1953	
Liebegott, G.	Verh. Dtsch. Ges. Path.	36 (1952)
MATHES, K.	Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg.	<u>16</u> , 98 (1950)
MEIER, R. BEIN, H. J.	Experimentia	<u>4</u> , 358 (1948)
v. METZNER, A. GREEF, K.	Arch. exper. Path. u. Pharmakol.	<u>222</u> , 352 (1954)
MCGAVOCK, T. H.	Amer. Heart. J.	<u>21</u> , 1 (1941)
PERERA, G. H. PINES, K. L. HAMILTON, N. B. VISLOCKY, K.	Amer. J. Med.	<u>7</u> , 56 (1949)
RAAB, W.	Amer. Heart J.	<u>24</u> , 365 (1942)
REICHEL, H.	Ärzt. Forschg.	<u>4</u> , 172 (1950)
REICHEL, H.	Ergeb. Physiol.	<u>47</u> , 469 (1952)
REICHEL, H.	Z. Biol.	<u>99</u> , 63 (1938)
REICHEL, H.	Z. Biol.	<u>99</u> , 590 (1939)
SARRE, H. MOSKOPF, E.	Klin. Wschr.	<u>32</u> , 327 (1952)
SARRE, H.	Dtsch. Arch. Klin. Med.	<u>192</u> , 167 (1944)

- SELYE, H. Experientia 11, 35 (1955)
- SOMMERVILLE, W. Medicine (Baltimore) 30, 43 (1951)
- LEVIN, H. D.
- THORN, G. W.
- STAUDINGER, H. Probleme des Neben-
nierenrinden-Systems
Berlin 1953
- STERN, L. C.r.Soc.Biol. Paris 99, 687 (1928)
- TAUGNER, R. Arch. exper. Path. 210, 219 (1950)
- TAUGNER, L. u. Pharmakol.
- LOHMÜLLER, Th.
- FLECKENSTEIN, A.
- THORN, G. W. "Nebennierenrinden-
insuffizienz, Diagno-
se und Behandlung."
Verlag Haus Hahn 1953
- THORN, G. W. Ann. Int. Med. 16, 1053 (1942)
- DARRANCE, S. S.
- DAY, E.
- THORN, G. W. Amer. J. Med. 603 (1951)
- VARGE, E. Arch. exper. Path. 207, 29 (1949)
- BAGELY, D. u. Pharmakol.
- KESZTYÜS, L.
- VERZAR, F. "Die Funktion der
Nebennierenrinde."
Benno Schwabe & Co
Basel 1939
- VERZAR, F. "Lehrbuch der inne-
ren Sekretion."
Verlag Ars Medica
Lüdin A.G. Liestal 1948
- WEISSBECKER, L. "Klinik der Nebennieren-
rindeninsuffizienz und
ihre Grundlagen."
Ferd. Enke Verlag
Stuttgart 1954
- WILBRANDT, W. Arzneimittelforschg. 10, 409 (1960)
- WEISS, E. M.
- WILBRANDT, W. Arch. exper. Path. 219, 397 (1953)
- BRAWAND, K. u. Pharmakol.
- WITT, P. N.
- WIRZ, H. Helvet.Physiol.Acta 8, 180 (1950)

VII. ANHANG

Ergebnisse der Signifikanzberechnungen

Zu Tabelle 1

<u>Werte</u>	<u>t / n</u>	<u>p</u>
+ 4,8 0	1,905 / 6	< 0,2
+ 1,2 0	1,453 / 6	< 0,2
+ 9,6 0	2,683 / 6	< 0,05
+ 3,1 0	5,73 / 6	< 0,01
- 16,5 0	6,88 / 6	< 0,001
+ 4,8 + 9,6	1,04 / 12	< 0,4
+ 0,9 + 3,1	2,85 / 12	< 0,02
- 25,7 - 41,0	4,03 / 12	< 0,01
- 18,9 - 28,2	2,41 / 12	< 0,05
- 10,3 - 16,5	1,605 / 12	< 0,2

Zu Tabelle 4

+ 3,3 + 0,9	1,59 / 13	< 0,2
+ 3,0 + 0,5	1,93 / 13	< 0,1
+ 2,7 - 0,1	2,17 / 13	< 0,05
+ 6,5 + 4,2	1,429 / 13	< 0,2
+ 4,9 + 1,6	2,263 / 13	< 0,05
+ 8,4 + 5,9	1,903 / 13	< 0,1
+ 7,0 + 3,1	3,17 / 13	< 0,01
+ 7,9 + 5,0	3,02 / 13	< 0,01
+ 10,8 + 11,1	1,893 / 13	< 0,1
+ 11,1 + 6,1	2,648 / 13	< 0,05
- 0,4 + 7,6	4,28 / 13	< 0,01
+ 4,4 + 6,7	1,177 / 13	< 0,2
- 4,5 - 10,3	1,19 / 13	< 0,3
- 7,1 - 16,5	2,135 / 13	< 0,1
- 11,0 - 18,9	1,97 / 13	< 0,1
- 20,6 - 25,7	0,975 / 13	< 0,4
+ 7,3 - 23,8	5,64 / 13	< 0,001
- 9,4 - 41,0	5,29 / 13	< 0,001
- 9,6 - 11,2	1,39 / 13	< 0,2
+ 6,5 + 3,1	2,408 / 13	< 0,05

Zu Tabelle 7

<u>Werte</u>	<u>t / n</u>	<u>p</u>
+ 2,8 + 1,8	2,015 / 11	< 0,1
- 2,6 - 16,5	2,2 / 11	< 0,05
- 5,6 - 23,8	2,615 / 11	< 0,05
- 11,1 - 28,2	2,25 / 11	< 0,05
- 18,1 - 33,2	1,92 / 11	< 0,1
- 24,4 - 41,0	1,863 / 11	< 0,1
- 24,8 - 44,1	2,58 / 11	< 0,05
- 13,6 - 30,0	2,208 / 11	< 0,05
- 27,7 - 18,9	1,068 / 11	< 0,3

Zu Tabelle 11

+ 5,0 - 8,1	3,21 / 11	< 0,01
+ 3,1 - 8,8	4,44 / 11	< 0,001
- 30,0 - 54,5	3,93 / 11	< 0,01
- 11,8 - 46,7	6,4 / 11	< 0,001
- 25,7 - 13,2	2,045 / 11	< 0,1
- 18,9 - 4,7	3,993 / 11	< 0,01
- 16,5 + 0,4	2,62 / 11	< 0,05
- 10,3 + 1,0	2,05 / 11	< 0,1
- 19,2 - 9,7	1,75 / 11	< 0,2
- 28,2 - 20,7	0,852 / 11	< 0,5

Lebenslauf

Am 29. Juni 1932 wurde ich als Sohn des Direktors Dipl.-Hdl. Joseph Cordes und seiner Ehefrau Gerta, geb. Ostermann in Soest in Westfalen geboren.

In Soest besuchte ich die Volksschule und im Anschluss daran 9 Jahre das humanistische Gymnasium. Die Reifeprüfung legte ich Ostern 1952 ab und begann dann mein Medizinstudium in Freiburg i. Br. Nach 3 Semestern wechselte ich nach Heidelberg über und bestand dort im April 1954 die ärztliche Vorprüfung. Nach einem klinischen Semester in Innsbruck nahm ich mein Studium in Freiburg wieder auf und legte dort im Mai 1957 das Medizinische Staatsexamen ab.

Vom 1. 6. 1957 bis 1. 5. 1958 arbeitete ich an der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg i. Br. als Medizinalassistent.

Im Rahmen des "Deutsch-Amerikanischen-Auslandprogramms" der Ventnor-Foundation fuhr ich im Mai 1958 in die Vereinigten Staaten und leistete im St. Mary's Hospital in Passaic, New Jersey ein einjähriges Rotating Inter-ship ab. Nach Ablauf des Programms war ich vom 1. 7. 59 bis 1. 10. 1960 Resident der Inneren Medizin im Providence Hospital in Seattle im Staate Washington. Auf der Rückkehr von den Vereinigten Staaten machte ich eine dreimonatige Reise durch Japan und einige asiatische Länder.

Seit dem 1. 2. 1962 bin ich chirurgischer Assistent im St. Bernward Krankenhaus in Hildesheim.

Herrn Dozent Dr. Günter Hoffmann danke ich für die Überlassung des Themas und für die wertvollen Ratschläge und Anregungen bei der Durchführung der Versuche und der Abfassung der Arbeit.

